

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Stiftung Bürgerlichen Rechts
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach homologem Aortenklappen- und Aortenwurzelersatz bei florider Aortenklappenendokarditis

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Medizinische Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

Holger Klose

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Hetzer
2. Prof. Dr. med. B. Reichart
3. Prof. Dr. med. H. H. Sievers

eingereicht: 17. Juni 2005

Datum der Promotion: 27. Oktober 2005

Zusammenfassung

Einleitung: Die Implantation kryokonservierter allogener Aortenklappen stellt heutzutage eine effektive operative Technik dar, um in schweren Fällen einer floriden Aortenklappenendokarditis exzellente postoperative Ergebnisse zu erzielen. Diese Studie demonstriert die Langzeitergebnisse im Deutschen Herzzentrum Berlin über einen Zeitraum von 17 Jahren.

Material und Methoden: Zwischen dem 1. Januar 1987 und 31. Dezember 2003 wurden bei 203 Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis kryokonservierte Aortenklappenallografts implantiert (in subkoronarer Implantationstechnik n=107 und durch totalen Aortenwurzelersatz n=96). Das mittlere Alter der Patienten betrug 51,3 Jahre (2-82 Jahre). Darunter waren 42 Frauen und 161 Männer. 161 Patienten zeigten präoperativ eine anuläre Aortenwurzelabszeßbildung.

Ergebnisse: Die 30-Tage-Mortalität (mit Anulusabszeß) betrug insgesamt 21,1% (23,6%): bei nativer Aortenklappenendokarditis 14,9% (17,5%) und bei Prothesenendokarditis 29,2% (29,6%). Nach 17 Jahren waren 70,4 \pm 3,6% und 78,6 \pm 6,3% (p=0,24) der Patienten mit und ohne präoperativem Anulusabszeß am Leben. Bei 12 Patienten mit Anulusabszeß trat eine Allograft-Re-Infektion auf, die aktualisierte Freiheit von Reinfektion betrug 91,6 \pm 2,4% nach 17 Jahren. Insgesamt wurden 37 Patienten reoperiert, die aktualisierte Freiheit von Reoperation betrug 75,0 \pm 3,7% nach 17 Jahren. Die aktualisierte Freiheit von Explantation der Allografts wegen Strukturalteration betrug bei den Patienten mit Anulusabszeß nach 17 Jahren 96,0 \pm 2,0%. Thrombembolische Ereignisse traten nicht auf. Die Univarianzanalyse identifizierte die Allograft-Re-Infektion (p=0,0001) und zu klein bemessene Allografts (p=0,001) als Risikofaktoren für eine Reoperation sowohl bei nativer als auch Prothesenendokarditis.

Schlußfolgerung: Aortenklappenallografts zeigen bei florider Aortenklappenendokarditis mit Anulusabszeß exzellente Langzeitresultate. Die 30-Tage-Mortalität wird hinsichtlich der Schwere der Erkrankung akzeptiert und Re-Infektionen sind selten. Zu klein bemessene Allografts und Re-Infektionen sind Risikofaktoren für Reoperationen.

Schlagwörter:

Aortenklappe, Allograft, Endokarditis, Anulusabszeß

Abstract

Objective: Cryopreserved aortic valve homografts have become an accepted valve substitute in acute aortic valve endocarditis, but long-term studies of valve function are largely unavailable. This survey represents our observations over a period of 17 years.

Material and methods: Between February 9, 1987 and October 30, 2003, 203 patients with infective aortic valve endocarditis underwent allograft replacement of the aortic valve (free-hand subcoronary technique, n=107 and root replacement, n=96). The patients' age ranged between 2 and 82 years with a mean age of 51.3 years. The survey included 42 females and 161 males. 161 had infected aortic root with ring abscesses.

Results: The hospital mortality of patients with native and prosthetic endocarditis complicated by periannular abscess was 14.9% (17.5%) and 29.2 % (29.6%) respectively making an overall hospital mortality of 21.2% (23.6%). 17 years patient survival in patients with and without periannular abscess was $70.4 \pm 3.6\%$ and $78.6 \pm 6.3\%$ ($p=0.24$) respectively. There were 12 events of recurrent endocarditis in patients with periannular abscess, giving an actuarial freedom of $91.6 \pm 2.4\%$ at 17 years. Reoperation was performed in 37 patients for a variety of reasons, and overall freedom from reoperation was $75.0 \pm 3.7\%$ at 17 years. Freedom from explantation for structural valve deterioration was $96.0 \pm 2.0\%$ at 17 years for patients with periannular abscess. No thromboembolic event was evident. Univariable analysis identified recurrent endocarditis ($p=0.0001$) and undersized allograft ($p=0.001$) as risk factors for reoperation for both native and prosthetic aortic valve endocarditis. No risk factors for hospital mortality were found.

Conclusion: Aortic allograft offers an excellent long-term clinical result in patients with infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess. Operative mortality is acceptable based on the severity of aortic pathology, with low evidence of recurrent endocarditis and no thromboembolic events. Undersized allograft and recurrent infection are risk factors for reoperation.

Keywords:

aortic valve, allograft, endocarditis, periannular abscess

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Widmung	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Vorwort/Einleitung	10
1 Aortenklappenersatz mit kryopreservierten Allografts – ein Überblick	10
2 Morphologie der Aortenklappe	18
3 Bereitstellung homologer Aortenklappen	20
3.1 Homograftlabor	20
3.2 Kryokonservierung und Auftauen	24
4 Rolle der Immunologie	26
5 Thema der Arbeit	28
6 Patienten und Methoden	29
6.1 Studienprofil	29
6.2 Retrospektive Datensammlung	29
6.3 Verfahren des allogenen Aortenklappenersatzes	30
6.3.1 Zugangsweg	30
6.3.2 Implantationstechniken	30
6.4 Kollektivdarstellung	37
6.5 Statistik	43
7 Ergebnisse	44
7.1 Patientenlientel	44
7.1.1 Operationsindikation	44
7.1.2 Charakterisierung der Gesamtpopulation, n=203	44
7.1.3 Charakterisierung der Patienten mit Anulusabszeß, n=161	45
7.1.4 Charakterisierung der Allograftspender	46
7.1.5 Präoperativer klinischer Status	48
7.1.6 Postoperativer klinischer Status	48
7.2 Mortalität	49
7.2.1 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit	49
7.2.2 Aktualisiertes Überleben mit und ohne 30-Tage-Mortalität	50
7.2.3 Aktualisiertes Überleben mit und ohne Vorliegen eines Anulusabszesses	52
7.3 Reoperationen	54
7.3.1 Ursachen für Reoperation	55
7.3.2 Gesamt-Freiheit von Reoperation	56
7.3.3 Freiheit von Reoperationen, Verhältnis der Klappen-innendiameter	57
7.3.4 Freiheit von klappenbedingten Komplikationen <i>bei Anulusabszeß</i>	59
7.3.5 Freiheit von Reoperation <i>bei Anulusabszeß</i>	60
7.3.6 Freiheit von Reoperation, Betrachtung der Implantations-zeiträume	61
7.4 Mikrobiologie und Reinfektion	62
7.4.1 Bakterielle Isolate	62
7.4.2 Sterilkulturen	64
7.4.3 Keimassoziierte Reinfektion/Persistierende Klappeninfektion	64
7.5 Varianzanalysen	67
7.5.1 Prädiktoren der Frühmortalität	67
7.5.2 Prädiktoren für Reoperation	68
8 Diskussion	69
8.1 Patientenlientel und Indikationsstellung zur Operation	70
8.2 Mortalität	71
8.3 Reoperationen	72

8.4	Reinfektionen	73
8.5	Mikrobiologie	75
9	Zusammenfassung	77
	Literaturverzeichnis	80
	Anhang	85
	Danksagung	90
	Lebenslauf	91
	Eidestättliche Erklärung	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ausgedehnte native Aortenklappenendokarditis mit großen Vegetationen auf den miteinander verschmolzenen Klappensegeln, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1992	11
Abbildung 2 Destruktion der nativen Aortenklappe durch Endokarditis, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1989	12
Abbildung 3 Prothesenendokarditis, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1988	16
Abbildung 4 Darstellungen der Aortenklappe durch da Vinci	18
Abbildung 5 Allogene Aortenwurzel mit Aorta ascendens und Aortenbogen aus einem nicht zur Transplantation geeigneten Herzen, Quelle: DHZB, Homograftbank	20
Abbildung 6 Präparierte allogene Aortenklappe (Code 1)	23
Abbildung 7 Darstellung der subkoronaren Allograft-Implantation am Beispiel einer infizierten biologischen Aortenklappenprothese (keine sichtbaren Anulusabszeßhöhlen)	31
Abbildung 8 Subkoronare Allograftimplantation nach Ross, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1992	32
Abbildung 9 Darstellung der Allograft-Implantation an der nativen Aortenklappe	33
Abbildung 10 Darstellung der Allograft-Implantation bei ausgedehnten Abszeßhöhlen	35
Abbildung 11 Totaler Aortenwurzelsatz, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1988	36
Abbildung 12 Verteilung der Implantationstechniken bei florider Aortenklappenendokarditis	47
Abbildung 13 Aktualisiertes Überleben mit 30-Tage-Mortalität	51
Abbildung 14 Aktualisiertes Überleben ohne 30-Tage-Mortalität	51
Abbildung 15 Aktualisiertes Überleben mit (n=161) und ohne (n=42) Anulusabszeß	53
Abbildung 16 Gesamt-Freiheit von Reoperation (n=203)	57
Abbildung 17 Freiheit von Reoperation bei nativer Aortenklappenendokarditis für zu klein bemessene Allografts	58
Abbildung 18 Freiheit von Reoperation bei Prothesenendokarditis für zu klein bemessene Allografts	59
Abbildung 19 Freiheit von Reoperation (Klappenexplantation) bei Anulusabszeß (n=161), Vergleich der Implantationstechniken	60
Abbildung 20 Freiheit von Reoperation, Vergleich der Implantationszeiträume	61
Abbildung 21 Freiheit von persistierender und Reinfektion bei Anulusabszeß	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammensetzung der Antibiotikallösung	25
Tabelle 2 Komorbidität bei florider Aortenklappenendokarditis	38
Tabelle 3 Verteilung der Allograft-Innendiameter	40
Tabelle 4 Verteilung der begleitenden Prozeduren	42
Tabelle 5 EKZ-Zeiten, Klemmzeiten und Nachblutungsmengen	45
Tabelle 6 Lokalisation der Anulusabszesse	46
Tabelle 7 Klinischer Status und septische Embolie bei Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis	48
Tabelle 8 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit (gesamt) bei Aortenklappenendokarditis	49
Tabelle 9 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit bei nativer Aortenklappenendokarditis (n=114)	49
Tabelle 10 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit bei Prothesenendokarditis (n=89)	49
Tabelle 11 Mortalität bei nativer und Prothesenendokarditis	50
Tabelle 12 Aktualisiertes Überleben: Patienten insgesamt (n=203)	50
Tabelle 13 Aktualisiertes Überleben: Patienten mit Anulusabszeß (n=161)	52
Tabelle 14 Aktualisiertes Überleben: Patienten ohne Anulusabszeß (n=42)	52
Tabelle 15 Ursachen für Reoperation bezogen auf Implantationstechnik	55
Tabelle 16 Ursachen für Reoperation insgesamt	56
Tabelle 17 Gesamt-Freiheit von Reoperation (n=203)	56
Tabelle 18 Freiheit von Reoperation (n=8) bei nativer Aortenklappenendokarditis (n=114) für zu klein bemessene Allografts (n=20)	57
Tabelle 19 Freiheit von Reoperation (n=7) bei Prothesenendokarditis (n=89) für zu klein bemessene Allografts (n=18)	58
Tabelle 20 Freiheit von Komplikationen bei Anulusabszeß (n=161)	59
Tabelle 21 Freiheit von Reoperation bei Anulusabszeß (n=161), Vergleich der Implantationstechniken	60
Tabelle 22 Bakterielle Isolate bei florider Aortenklappenendokarditis	62
Tabelle 23 Verteilung der häufigsten Keimgruppen und ihr Einfluß auf Mortalität und Abszeßbildung	63
Tabelle 24 Ausprägung der häufigsten bakteriellen Keime	63
Tabelle 25 Freiheit von persistierender und Re-Infektion bei Anulusabszeß	64
Tabelle 26 Keimarten und Explantationsgründe für Patienten mit Allograft-Reinfektion	66
Tabelle 27 Univariate Analyse (Cox Regression) prädiktiver Faktoren auf Frühmortalität	67
Tabelle 28 Univariate Analyse (Cox Regression) prädiktiver Faktoren aus Reoperationen	68
Tabelle 29 Vergleich der Literaturergebnisse nach allogenem Aortenklappenersatz (1991-2003)	85

Widmung

Die Arbeit ist meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
ARR	aortic root replacement
AV	atrio-ventrikulär
AVK	arterielle Verschlußkrankheit
CI	confidence interval
CMV-IgG	Zytomegalievirus-Immunglobulin G
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DNS)
EKZ	Extrakorporalzirkulation
FSCI	freehand subcoronary implantation technique
HBc-Ab	Hepatitis B-Virus (Kern)- Antikörper
HBs-Ag	Hepatitis B-Virus (Oberflächen)- Antigen
HCV-Ab	Hepatitis C-Virus-Antikörper
HIV-Ab	HI-Virus-Antikörper
HR	hazard ratio
LCA	left coronary artery
NSVD	non-structural valve deterioration
NVE	native valve endocarditis
NYHA	New York Heart Association
PVE	prosthetic valve endocarditis
RA	right atrium
RNA	Ribonukleinsäure (RNS)
RR	risk ratio
SVD	structural valve deterioration
Tab.	Tabelle

Vorwort/Einleitung

1 Aortenklappenersatz mit kryopreservierten Allografts – ein Überblick

Verschiedenste Erkrankungen der Aortenklappe wie deren Verengung (Stenose) oder Schlussunfähigkeit (Insuffizienz) können im fortgeschrittenen Stadium einen Ersatz der erkrankten Herzklappe durch eine Klappenprothese erfordern. Neben mechanischen oder Kunststoffprothesen finden auch biologische Klappenprothesen und Herzklappen von menschlichen Leichenspendern Verwendung. Die mechanischen oder Kunststoffprothesen haben je nach Implantation eine theoretisch unbegrenzte Funktionsdauer. Sie eignen sich daher besonders für Patienten im jüngeren und mittleren Lebensalter. Zur Vermeidung unerwünschter thrombembolischer Ereignisse infolge der Ablagerung von Blutgerinnseln auf der Klappenoberfläche muss von den Patienten jedoch lebenslang ein Antikoagulanz eingenommen werden. Insbesondere für Patienten, die eine Kontraindikation für eine Langzeit-Antikoagulation (z.B. Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch) bieten, stellt sich dieser Klappentyp als ungeeignet dar. Konventionelle biologische Klappenprothesen, welche aus Dura mater oder Perikard vom Schwein, Rind oder Pferd gefertigt werden, erfordern keine lebenslange Antikoagulation. Allerdings ist die Lebensdauer dieser Klappentypen auf 10-15 Jahre begrenzt.

Der biologische Aortenklappenersatz mit homologen menschlichen Aortenklappen (Allograft) ist seit der Erstbeschreibung durch Ross und Barrett-Boyes (1-3) eine im herzchirurgischen Alltag bekannte und effektive operative Technik, um ausgezeichnete hämodynamische Ergebnisse bei verschiedensten Erkrankungen der Aortenklappe zu erzielen. Vor allem in Fällen einer aktiven Klappenendokarditis erweisen sich homologe Klappen im Vergleich zu mechanischen oder biologischen Klappenprothesen als sehr widerstandsfähig gegenüber postoperativen Reinfektionen.

Die floride Aortenklappenendokarditis

Die akute infektiöse Klappenendokarditis zeigte vor der Ära der Antibiotika eine Letalität von 100%. Heutzutage kann man durch gezielte antibiotische und chirurgische Massnahmen die Letalität auf 5-12% senken. Die typischen Komplikationen bei akuter Aortenklappenendokarditis sind nachfolgend aufgeführt:

- zerstörende Abszesse (besonders im Bereich des Klappenannulus)
- intrakardiale Fistelbildungen (aorto-ventrikuläre Dehiszenz, aorto-mitrale Diskontinuität, aorto-atriale Fistel, aorto-ventrikuläre Fistel)
- septische Embolien in Hirnarterien, Koronararterien und periphere Arterien (Milz, Niere, Darm, Extremitäten)
- Epi- und Myokarditis
- Arrhythmien (atrio-ventrikulärer Leitungsblock, Vorhofflimmern)

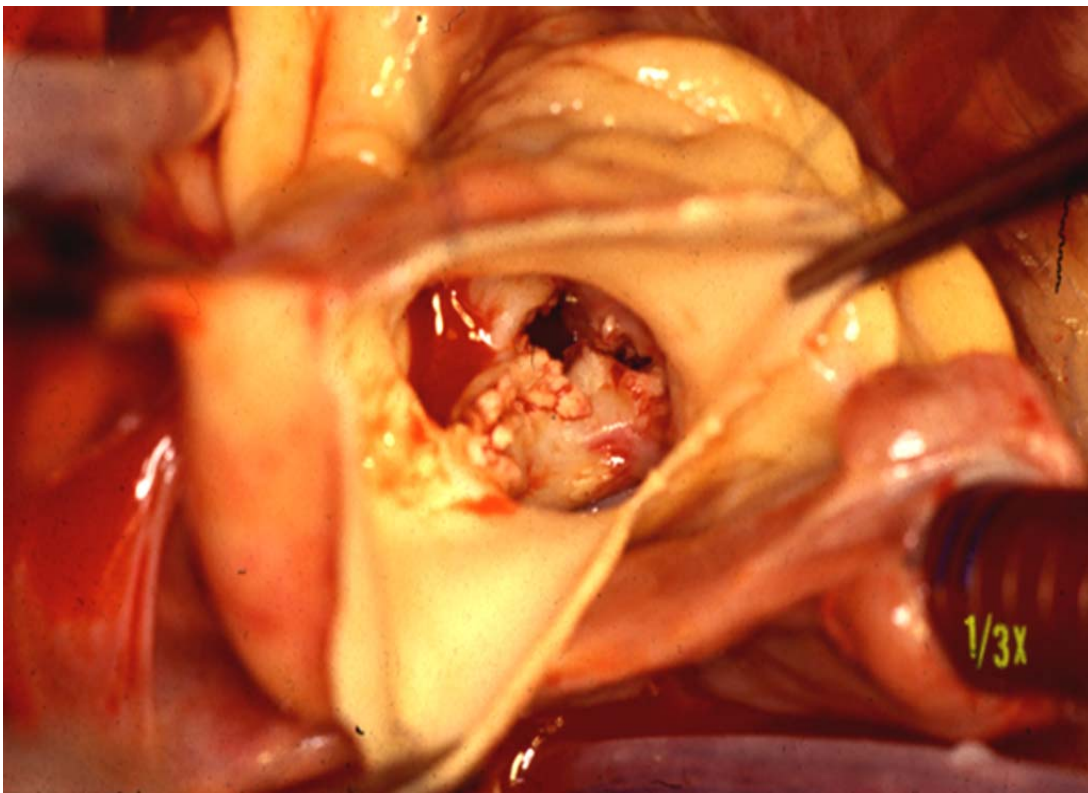


Abbildung 1 Ausgedehnte native Aortenklappenendokarditis mit großen Vegetationen auf den miteinander verschmolzenen Klappensegeln, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1992

Kasuistik zu Abb.1:

14-jähriger Patient mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz und rezidivierenden septischen Temperaturschüben $>38,5^{\circ}$ Celsius. In der präoperativ entnommenen Blutkultur nachgewiesene Keime: *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus sanguis*.

Bei Aortenklappenendokarditiden mit Beteiligung der Aortenwurzel durch Ausbildung eines Aortenwurzelabszesses oder einer aorto-ventrikulären Dehiszenz lässt sich die Aortenwurzel durch einen Aortenwurzelersatz mit einem Allograft rekonstruieren und die Abszesshöhle dauerhaft von der Blutzirkulation isolieren (5,18). Dieses Vorgehen ist unabdingbar, wenn man eine erneute Infektion der implantierten Aortenklappe vermeiden möchte. Die Freiheit von Reinfektion bei Aortenklappenendokarditis ist bei Verwendung von kryokonservierten Allografts höher als bei Verwendung mechanischer oder biologischer Klappenprothesen. (5,18,21,41,46,49,57,62,66,67).

Ein weiterer wesentlicher Vorteil eines homologen Allografts gegenüber einem prothetischen Klappenersatz liegt in seiner niedrigen Thrombogenität, welche eine oft mit Blutungskomplikationen verbundene Antikoagulation überflüssig macht. Auch mittelfristig zeigen sich damit durch den Ersatz einer erkrankten Aortenklappe mit einem aortalen Allograft gute Resultate (13,15-17, 49).

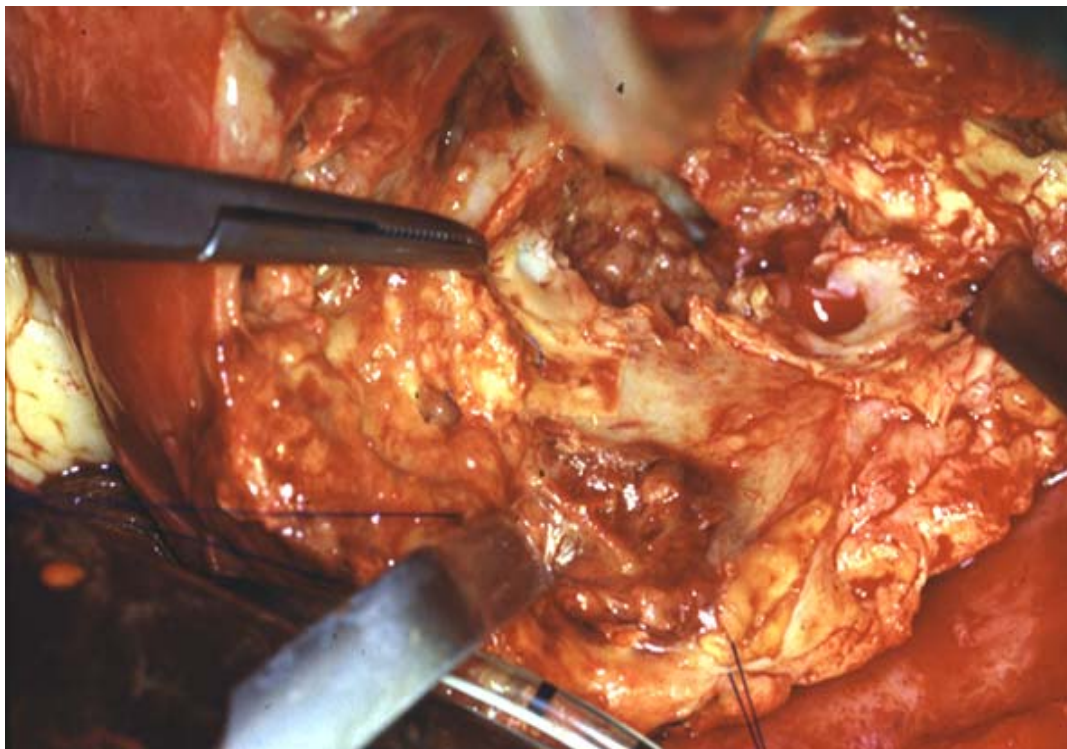


Abbildung 2 Destruktion der nativen Aortenklappe durch Endokarditis, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1989

Kasuistik zu Abb.2:

46jährige Patientin mit progredienter Dyspnoe und rezidivierenden septischen Temperaturschüben $>38,5^{\circ}$ Celsius 3 Wochen nach stattgehabter Bronchitis. Im Klappenabstrich nachgewiesener Keim: *Streptococcus sanguis*.

Geeignete Patientenklientel

Die Patientenklientel, welche sich als geeignet für die Implantation einer Homograft-Klappe in Aortenposition erweist, ist vielgestaltig. Bei Patienten mit einer antibiotikaresistenten nativen oder Prothesenendokarditis der Aortenklappe ist üblicherweise der operative Ersatz der Herzklappe die Therapie der Wahl.

Auch bei Patienten, bei denen eine medizinische Kontraindikation zur Antikoagulation besteht oder die eine langzeitige Antikoagulation vermeiden möchten, wie zum Beispiel Patientinnen mit Kinderwunsch, ist der Homograft-Klappenersatz dem mechanischen Klappenersatz vorzuziehen. Insbesondere Patienten mit einer persistierenden periprothetischen Klappeninsuffizienz konnten optimal durch den operativen Ersatz der erkrankten Aortenwurzel mittels Homograft therapiert werden. Schließlich erweisen sich auch Patienten mit begleitenden Erkrankungen der Aorta ascendens, wie Aorta ascendens-Aneurysmata, als geeignet (52). In speziellen Fällen von Patienten mit Marfan-Syndrom oder Anulus- und Aortenektasie lässt sich die Größe des nativen und dilatierten Aortenklappenanulus auf die Größe des verfügbaren Homografts reduzieren. Meist wird dazu unterstützend eine externe Manschette aus Dacron-Gewebe angelegt. Diese Methode wird bevorzugt bei jungen Patienten und jenen, die eine Antikoagulation vermeiden wollen, angewandt.

Haltbarkeit und Dysfunktionen von Allografts

In der Geschichte der Verwendung menschlicher Allografts zeigte sich frühzeitig, dass die Methodik der Sterilisation und Fixierung und auch die Antigenität einen Einfluss auf das Langzeitverhalten und die Haltbarkeit implantierter homologer Herzklappen haben (3,16). Das ist von entscheidender Bedeutung, da ein Allograftversagen immer eine Reoperation bedeutet.

In den 90er Jahren begann jedoch eine kontroverse Debatte, welche Implantationstechnik (subkoronare Implantationstechnik oder totaler Aortenwurzel-Ersatz) zu bevorzugen ist, um eine möglichst lange Haltbarkeit der allogenen Klappe in Aortenposition zu erzielen. Letztendlich wurden als die entscheidenden Faktoren für den Erfolg einer Allograft-Implantation von Barratt-Boyes 1994 und Yankah 1996 das Wissen, die Fertigkeit und die Erfahrung des implantierenden Chirurgen („learning curve“) in Bezug auf die zu verwendende Implantationstechnik benannt (13,19). Auch der Ersatz einer erkrankten Aortenklappe durch eine pulmonale Homograft-Herzklappe zeigt zufriedenstellende Resultate. Zwar sind die Klappensegel einer Pulmonalklappe ähnlichen radialen und longitudinalen Belastungen wie die Klappensegel der Aortenklappe ausgesetzt, jedoch zeigt die pulmonale Klappenwurzel besonders im Langzeitverlauf eine der Aortenwurzel sehr unterschiedliche Charakteristik, weshalb eine Verwendung eines pulmonalen Homografts zum aortalen Wurzelersatz nur bedingt empfohlen wird (60,63,64).

Dysfunktionen der Allograftklappe

Mit Strukturalteration (SVD): Hierbei handelt es sich um strukturelle Veränderungen der allogenen Herzklappe wie Ruptur der Taschenklappe, Schrumpfung, Fibrosierung, atrophische Taschenklappe sowie Verkalkung ohne Klappenthrombosierung, die zu Stenose oder Insuffizienz führen. Strukturelle Veränderungen der Kollagen- und elastischen Fasern sowie abgelaufene immunologische Reaktionen sind dafür verantwortlich zu machen. Ohne Strukturalteration (NSVD): Hierunter fallen paravalvuläre Leckagen, Diskrepanzen zwischen Allograft- und nativer Klappengröße sowie fehlerhafte Implantation bei histologisch unversehrtem Klappengewebe. Die nicht-strukturelle Allograftklappendysfunktion kann mit oder ohne klinische Symptomatik bzw. mit oder ohne hämodynamische Relevanz und Reoperation sein.

Paravalvuläre Leckagen (nicht-strukturelle Klappenalterationen) entstehen in der Regel, wenn mechanische Prozesse an den Nahtstellen zu Einrissen oder sogar Nahtdehiszenzen zwischen Nahtring des Allografts und dem nativen Klappenring führen. Das Blut bahnt sich dann eine alternative Strombahn ohne einen Ventilmechanismus, in deren Folge sich das Leck hämodynamisch als Klappensuffizienz äußert. Sollte die Leckage im Verlauf zunehmen, so können sich auch stenosierende Effekte ausbilden, da bewegliche Klappenventile durch das paravalvuläre Regurgitations-volumen im Sinne einer sekundären Prothesendysfunktion behindert werden können. Eine paravalvuläre Leckage begünstigende Faktoren sind demnach:

- ein minderwertiges marfanoides, entzündliches oder schwer verkalktes natives Anulusgewebe
- Gewebsfragilität des Allograft infolge Autolyse, suboptimaler Konservierung und Auftauung der Allograftklappe
- Zugspannungen an den angelegten Nähten (besonders bei der Auswahl eines zu klein bemessenen Allografts können bei Einzel- oder fortlaufender Nahttechnik zu große Zugspannungen entstehen)
- Aortenwurzelabszesse am Septum aortico-mitrale, Ventrikelseptum oder Klappenring



Abbildung 3 Prothesenendokarditis, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1988

Kasuistik zu Abb.3:

46jähriger Patient mit Zustand nach mechanischem Aortenklappenersatz und Aorta ascendens-Ersatz. Intraoperativ zeigte sich neben der annulusnahen Ascendens-Prothesendehiszenz (siehe Foto) eine ausgedehnte zirkuläre anuläre Abszeßbildung bis zum epikardialen Fettgewebe des AV-Sulcus zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Im intraoperativen Klappenabstrich nachgewiesener Keim: Streptococcus mitis.

Der Allograft-Klappenersatz stellt nicht nur die operative Methode der Wahl dar, sondern ist nach unserer Meinung die rettende chirurgische Maßnahme („rescue-Operation“), die bei einer floriden Aortenklappenendokarditis jeder anderen zu implantierenden Klappenart überlegen und zu bevorzugen ist. Dabei wird die strukturelle Alteration der Allografts und die damit verbundene kürzere Haltbarkeit im Vergleich zu beispielsweise mechanischen Klappenprothesen zugunsten der Infektsanierung akzeptiert. Das erlaubt zu einem späteren Zeitpunkt einen erneuten Aortenklappenersatz mit einer konventionellen und haltbareren Aortenklappenprothese in einem ausgeheilten und infektfrei sanierten Gebiet.

Größenauswahl von Allografts

Die Größenauswahl eines aortalen Homografts kann entweder durch präoperative echokardiographische Messungen oder intraoperative Messungen mit der Meßkugel („valve sizer“) getroffen werden. Dabei wird der innere Diameter des Aortenklappen-anulus vermessen und der Auswahl des Durchmessers des zu implantierenden Homograftes zugrunde gelegt. Bei einer intraaortalen Implantation der Homograft-Klappe, wie bei der subkoronaren Implantationstechnik, kommt es beim Einpassen des Homograftanulus in den nativen aortalen Klappenanulus zu einer Innendiameter-Überschneidung von 2-4 mm. Aus diesem Grunde wurde bisher bei der subkoronaren Implantationstechnik die Verwendung eines um 2-4 mm kleineren Homograftes empfohlen. Somit würde ein aortaler Homograft mit einem Diameter von 20 mm einem nativen Aortenklappen-anulus von 22-24 mm genügen. Dies trifft jedoch nur bedingt zu, wie der Autor im Verlauf der Arbeit darlegt. Im Gegensatz dazu darf beim Aortenwurzelersatz der verwendete Homograft den gleichen oder einen um höchstens 1-2 mm abweichenden Diameter besitzen als der native aortale Klappenanulus. Somit wären Homografts mit Größen zwischen 22 und 26 mm geeignet, um eine native Aortenwurzel mit einem gemessenen Klappenanulus von 24 mm zu ersetzen. Bei Patienten mit einer signifikanten Dilatation des Aortenklappenanulus (Aortenklappeninsuffizienz) und bei Patienten mit einer anuloaortalen Ektasie wird zur Reduktion des Diameters die Messung der Körperoberfläche der Auswahl des zu verwendenden Homograftes zugrunde gelegt. Capps und Elkins (4) beschrieben 2000 ausführlich den engen Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und aortalem Klappendurchmesser. Sie maßen bei 6801 Spenderherzen der unterschiedlichsten Altersgruppen zur Implantation vorgesehene und entnommene aortale (und pulmonale) Homografts aus, bestimmten die aortalen (und pulmonalen) Klappendiameter und stellten sie in Relation zu den jeweils gemessenen Körperoberflächen der Spender. In Abständen von jeweils 0,1 m² ordneten sie jeder Körperoberfläche den jeweils gemessenen Diameter zu. Der mittlere aortale Klappendurchmesser wurde von ihnen für erwachsene Männer über 17 Jahre mit 23,1±2 mm und für erwachsene Frauen mit 21,0±1,8 mm angegeben. Der mittlere aortale Klappenflächenindex betrug dabei 2,02±0,52 cm²/m². Diese Methode erlaubt es, im Zusammenspiel mit anderen klinisch akzeptierten Messungen, sehr genau den für die Implantation notwendigen Klappendiameter des Homografts zu bestimmen. Besonders in Fällen eines dilatierten oder destruierten aortalen Klappenanulus bietet sich damit die Möglichkeit, den „normalen“ Diameter zu rekonstruieren.

2 Morphologie der Aortenklappe

Bereits 1513 demonstrierte Leonardo da Vinci in seinen Zeichnungen von Obduktionsproben die Geometrie einer geöffneten und geschlossenen Aortenklappe als dreieckige Struktur, die sich durch drei aneinander angrenzende Halbkugeln bildet.

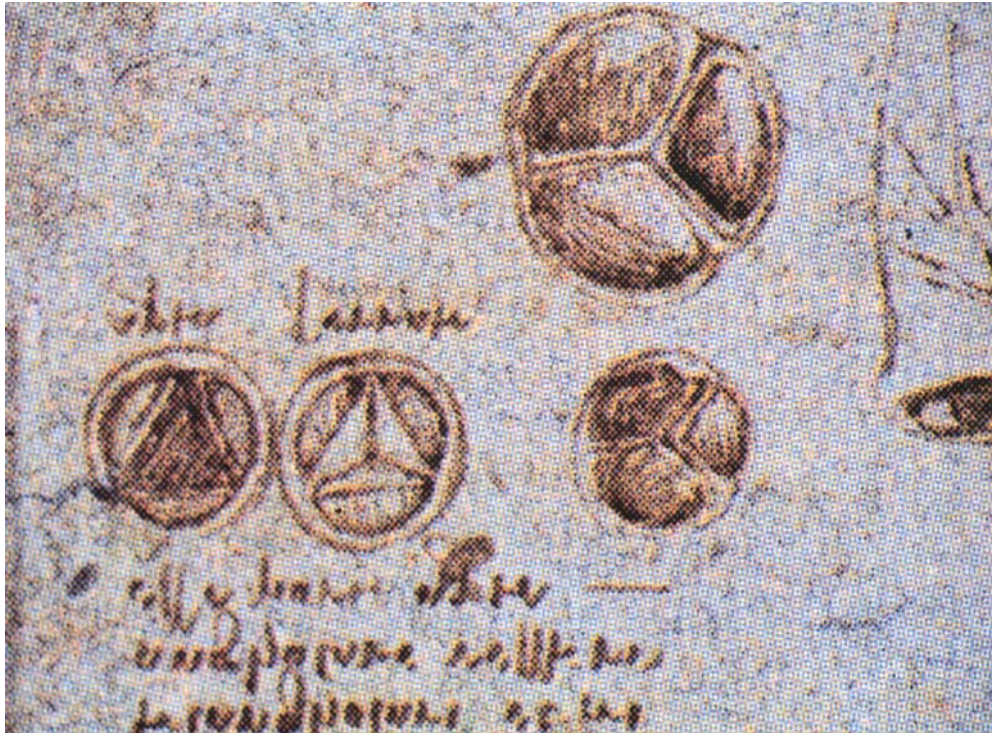


Abbildung 4 Darstellungen der Aortenklappe durch da Vinci

Eine erste Beschreibung des Aortensinus erfolgte dann 1740 durch Valsalva. Aufgrund angiographischer Untersuchungen ließ sich zu einem späteren Zeitpunkt herausfinden, dass die Aortenklappe ihren Radius während der mechanischen Herzaktion verändert und sich die Segel der Semilunarklappen in der frühen systolischen Phase öffnen. Allgemein wurde die Aortenklappe schon relativ frühzeitig als kronenförmige Struktur erkannt und beschrieben, deren Klappensegel eine parabole Form bilden.

Der Mechanismus der systolischen Klappenöffnung einer Aortenklappe folgt passiv dem Laplace'schen Gesetz und liegt in der dehnbaren Natur der Aortenwurzelstrukturen begründet. Wenn sich je Herzzyklus der linksventrikuläre Druck den Druckverhältnissen in der Aorta angleicht, resultiert eine Expansion des Aortenklappensinus. Bereits eine Dehnung von etwa 5% bewirkt eine radiale Bewegung der Kommissuren gemäß den vektoriellen Kräften nach außen. Dadurch wird ein tangentialer Zug auf die Klappensegel ausgeübt, die ihrerseits eine ringförmige Öffnung bilden. Der diastolische Verschlussmechanismus erfolgt durch die Rückstellung des Anulusdiameters und des Aortenklappensinus in die physiologischen

diastolischen Dimensionen. Der endgültige Klappenschluss ist mit dem Berühren der freien Ränder der einzelnen Klappensegel und der Noduli arantii erreicht. Die kronenförmige Struktur der Aortenklappe besteht aus drei anatomischen Einheiten: 1) einem fibrösen Klappenring, dem Anulus, 2) den drei Klappensegeln und 3) den Kommissuren, die innerhalb des ausdehnbaren Sinus Valsalva verankert sind und die morphologisch die Spitzen der Kronenstruktur bilden.

Der Aortenklappenanulus ist ein fibrös-knorpeliger Ring. Die tiefsten Segmente der Klappensegel finden hier ihren Ursprung. Der Anulus bestimmt die Klappengröße, welche bei Erwachsenen eine Ausdehnung von 17-25 mm, im Mittel 22 mm erreicht. Bei männlichen Erwachsenen zeigt sich vergleichsweise zu weiblichen Erwachsenen ein größer dimensionierter Anulus. So beträgt der durchschnittliche Diameter des Anulus bei männlichen Erwachsenen 24 mm und bei weiblichen Erwachsenen 22 mm. Subanular findet man eine fibröse Struktur, welche als Trigonum bezeichnet wird. Darunter versteht man die Bezirke, die zwischen den Klappenkommissuren zweier Klappensegel liegen. Man unterscheidet je nach anatomischer Lage zwischen dem rechten vorderen Trigonum, dem linken vorderen oder auch hinteren intervalvulären Trigonum sowie dem interventrikulären Trigonum. So befindet sich zum Beispiel das Septum aortico-mitrale als bewegliches und fibröses Gebilde zwischen dem rechten vorderen und dem linken vorderen Trigonum.

Die drei taschenförmigen Klappensegel verlaufen mit ihren freien Rändern nahezu parallel zueinander sowie in der Tiefe bis zum fibrösen Anulus. Im zentralen Anteil eines jeden Segels befindet sich ein kleiner, rauher und fibröser Knoten, der Nodulus Arantii. Peripher davon ist das Klappensegel zart, dünn und durchscheinend aufgebaut. Um einen kompetenten diastolischen Klappenschluss zu erzielen, berühren sich die freien Ränder der drei Klappensegel mit ihren Oberflächen. Die Benennung der Segel erfolgt durch ihre anatomische Beziehung zu den Abgängen der Koronararterien aus dem Sinus Valsalva: 1) das rechtskoronare oder auch anteromediale Klappensegel (RCL), 2) das linkskoronare oder auch anterolaterale Klappensegel (LCL) und 3) das nonkoronare oder auch posteriore Klappensegel (NCL). Das RCL findet sich anatomisch etwas tiefer gelegen als das LCL und das NCL.

3 Bereitstellung homologer Aortenklappen

3.1 Homograftlabor

Das Homograftlabor im Deutschen Herzzentrum Berlin besteht seit 1993 und wurde gegründet, um den Eigenbedarf an menschlichen Herzklappen zu decken. Die Gewinnung derartiger Homografts erfolgte vordergründig aus „Dominoherzen“ und aus Herzen, die zur Organspende vorgesehen waren, aber bei denen aus verschiedenen Gründen eine solche Organspende nicht realisierbar war. "Dominoherzen" sind explantierte Herzen von Patienten, die auf Grund ihrer kardialen Erkrankung transplantiert wurden und die schriftlich eingewilligt haben, dass ihr explantiertes Herz für die Gewinnung von Homografts benutzt werden darf.



Abbildung 5 Allogene Aortenwurzel mit Aorta ascendens und Aortenbogen aus einem nicht zur Transplantation geeigneten Herzen, Quelle: DHZB, Homograftbank

Bedingt durch die hohe Frequenz an Transplantationen wurde das Deutsche Herzzentrum Berlin zu einem der Schwerpunkte der Homograftherstellung und Anwendung und damit zum europaweit gesuchten Partner. Mit dem Abschluß eines Kooperationsvertrages zwischen dem Deutschen Herzzentrum Berlin und Bio Implant Service (BIS) Leiden wurde im Jahr 1994 eine effektive Form gefunden, die beinhaltet, dass im Homograftlabor des Deutschen Herzzentrums Berlin die Homografts präpariert und gelagert werden, während die Vergabe ausschließlich durch Bio Implant Service Leiden erfolgt. Mit dem Beginn dieser Zusammenarbeit wurden die Herstellungs- und Qualitätskriterien von Bio Implant Service übernommen und durch das Homograftlabor Berlin den jeweiligen aktuellen Bedingungen angepasst.

Auswahlverfahren für Herzklappenhomografts

Oftmals müssen die gewonnenen aortalen oder pulmonalen Homografts aufgrund schwerer pathologisch-anatomischer Veränderungen der Herzklappen verworfen werden. Dabei werden hauptsächlich folgende morphologische Veränderungen beobachtet:

- morphologisch tast- bzw. sichtbare Verkalkungen zumeist in der Basis der Taschenklappen, vor allem der Aortenklappen
- Vernarbungen, die den Schließungsrand destruktiv verändert bzw. zu einer „Verwachsung“ von zwei oder allen Taschenklappen geführt haben
- großflächige Lipoidbeete und Atherome in der Taschenklappe bzw. im Wandanteil des Blutgefäßes hinter der Taschenklappe
- durch Atherome, manchmal auch durch Verkalkungen bedingte Ostiumstenosen

In seltenen Fällen muss auf die Gewinnung der Homografts verzichtet werden, weil gravierende Schäden bei bzw. durch die Herzentnahme entstanden sind. Im einzelnen handelt es sich häufig um folgende technische Defekte:

- Einschnitte unterschiedlicher Größe in die Wand des Blutgefäßes bzw. in die Taschenklappe
- zu kurz oberhalb der Klappenebene abgesetzte Blutgefäße, so dass der Wandanteil für eine ordnungsgemäße Anastomose als nicht ausreichend angesehen wurde

Durch eine fortbestehende bakterielle Kontamination auch nach entsprechender Behandlung mit Antibiotika muss ebenfalls auf die Verwendung der Homografts verzichtet werden. Das gilt auch für eine pathologische Hepatitisserologie. Ebenfalls in Fällen von entzündlichen Herzmuskelerkrankungen mit pathologisch-anatomischen Befunden im Myokard aber auch in der Aortenwand werden Homografts von der weiteren Verwendung ausgeschlossen. Da sich der Anteil von Spenderorganen älterer Spender im Laufe der Jahre immer weiter erhöht hat, korreliert damit auch eine höhere Ausfallquote an gewonnenen Homografts. Dabei lässt sich jedoch feststellen, dass die Ausfälle aufgrund mikrobiologischer, serologischer und pathologisch-anatomischer Befunde an der gewonnenen Herzklappe nur eine geringe Größe der Ausfallquote ausmachen. Demgegenüber sind die durch technische Mängel bedingten Ausfälle nicht tolerierbar.

Qualitätsbewertung der freigegebenen Homografts

Die Qualitätsbewertung der aortalen und pulmonalen Klappenhomografts erfolgt im Deutschen Herzzentrum Berlin mittels subjektiver Codes, welche die makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Herzklappen wie Narben, Verkalkungen, Entzündungen, Fensterungen usw. erfassen und demnach die Einstufung erfolgt. Damit werden zwar Fälle mit groben morphologischen Veränderungen erfasst und ausgemustert, eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des Klappenhomografts, insbesondere das Fließverhalten, ist damit nicht möglich.

- | | |
|----------------|---|
| Code 01 | Perfekte Klappe |
| Code 02 | Minimale atheromatöse Veränderungen in der Gefäßwand oder der Taschenklappenbasis. Minimale Fibrose in den Taschenklappen bzw. -basis. Fenestrationen in einer sonst perfekten Klappe |
| Code 03 | Wenig atheromatöse Veränderungen in der Gefäßwand. Atherome und Fibrose nur < 1/3 der Basis der Taschenklappen. Fenestrationen |
| Code 04 | Atherome in der Gefäßwand. Atherome und Fibrose nur < 2/3 der Basis der Taschenklappen. Fenestrationen |
| Code 05 | Auffällige Atherome oder Fibrose in der Gefäßwand und/oder in der Taschenklappenbasis. Stecknadelkopfgroße Verkalkung in der Gefäßwand. Geringe Adhäsion der Taschenklappe an der Kommissur. Fenestrationen |

Nicht zur Implantation geeignet:

- Code 06** Ausgedehnte Atherome und/oder Verkalkungen in der Gefäßwand und/oder den Taschenklappen
- Code 07** Beschädigung des Allografts während der Organentnahme
- Code 08** Beschädigung des Allografts während der Präparation
- Code 09** inkompetente Klappe
- Code 10** andere anatomische Abnormitäten, z.B. bikuspidale Klappe

Zusammenfassend lässt sich sagen:

1. Eine Verkalkung der Taschenklappen oder deren Basis wird in keinem Falle akzeptiert.
2. Nur geringe atheromatöse Veränderungen in den Taschenklappen werden akzeptiert.
3. Fenestrationsen werden akzeptiert, wenn sie sich auf den Schließungsrand begrenzen und nur $< 1/3$ dieser Region einnehmen.
4. Geringe Petechien (punktförmige Einblutungen) in den Taschenklappen sind akzeptabel.
5. Schnitte und Perforationen in der Gefäßwand werden separat dokumentiert.
6. Codes 01 bis 05 sind akzeptabel, Codes 06 bis 10 sind nicht akzeptabel.



Abbildung 6 Präparierte allogene Aortenklappe (Code 1)

Erläuterung zu Abb.6:

Präparationsmethode nach Barratt-Boyes: Betrachtung von kranial. U-förmige teilexzidierte rechte (unterer Bildrand) und linke (rechter Bildrand) koronartragende und akoronare Sinuswand. Im DHZB werden subkoronare Implantationen von Aorten-kappenallografts nach Ross durchgeführt. Dabei wird bei der Präparation der allogenen Klappe der akoronare Anteil des Sinus valsalvae zum Geometrieerhalt belassen.

3.2 Kryokonservierung und Auftauen

Nach Bestimmung des Innendurchmessers des Allograftklappenringes durch eine Messkugel oder Schublehre (in mm) wird die Länge des Konduit mittels Zentimetermaßes bestimmt. Die Allograftklappen werden mit einem speziellen Antibiotika-„Cocktail“ in einer Pufferlösung (Tissue Culture Medium TCM 199 in HEPES Puffer, Gibco No.041-02350 M) mit 20%igem Humanalbumin über in der Regel 24 Stunden bei 4°C dekontaminiert. In Großbritannien (70) wird eine Temperatur von 20-25°C, in Australien (54) eine Temperatur von 37°C während der Dekontaminationsphase bevorzugt (55). Die Dauer der Dekontamination kann sich auf 48 Stunden ausdehnen, wenn die Allograftklappenentnahme unter unsterilen Bedingungen stattfand und/oder der Spender länger als 24 Stunden beatmet war. Grundsätzlich wird bei den „non-beating-heart-donors“ die Antibiotikallösung durch ein Antimykotikum ergänzt (in der Regel Nystatin oder Amphotericin B). Danach wird die Aortenklappe dreifach in Plastikbeutel verpackt. Der erste Beutel enthält 20%ige Humanalbumin- und 10%ige Dimethylsulfoxid(DMSO)-Lösung. Bei der Kryokonservierung werden die Herzklappen zuerst bis auf -40°C bzw. -80°C stufenweise eingefroren und dann in flüssigem Stickstoff (-196°C) weiter abgekühlt. Die Einfriergeschwindigkeit liegt zwischen 1,0 und 1,5°C/min (20). Die Allograftklappe kann dann nach negativem Keimbefund zur Transplantation freigegeben werden.

Eine Lagerung der Klappenhomografts unter diesen Bedingungen ist bis zu 5 Jahren möglich. Die Zusammensetzung der Antibiotikallösung variiert zwischen den verschiedenen Herzklappenbanken überregionaler großer Zentren mit eigener Klappenbank (Tab.1).

Quelle	Zusammensetzung der Antibiotikallösung	Konzentration/ 1 ml TCM 199
Goffin/Goffin et al, J Heart Valve Dis 9:207-14, 2000, European Homograft Bank (EHB), Brussels, Belgium (69)	Cefoxitin Lincomycin Polymyxin B Vancomycin	240 µg 120 µg 100 µg 50 µg
O’Orien/O’Brien et al, J Heart Valve Dis 10 :334-45, 2001, Brisbane, Australia (54)	Penicillin Streptomycin (seit 1988 ohne Amphotericin B)	30 µg 50 µg
Hasnat,...,Yacoub/Hasnat et al, Circulation 100:II42-47, 1999, London, United Kingdom (70)	Vancomycin Ciprofloxacin Gentamycin Cefuroxim Colistin	500 µg 200 µg 80 µg 250 µg 1000 U
Deutsches Herzzentrum Berlin, Homograftklappenbank, 2004	Amikacin Flucytosin Vancomycin Ciprofloxacin Metronidazol	600 µg 1500 µg 600 µg 150 µg 600 µg

Tabelle 1 Zusammensetzung der Antibiotikallösung

Aktuell werden in europäischen Homograftbanken die Herzklappen zusätzlich auf pathogene Mikroorganismen wie DNA-haltige Viren sowie Hefen und Pilze untersucht, die eine potentielle Gefahr für den Empfänger von Homografts darstellen. Untersucht werden hierbei in der Regel: das Transportmedium, Myokardproben und nach der Dekontaminierung das Kryokonservierungsmittel, in dem die Herzklappen später aufbewahrt werden. Hinsichtlich viraler Infektionen werden die serologischen Befunde wie HBsAg, HBc-Ab, HCV-Ab, HIV-Ab, CMV-IgG erfaßt und gegebenenfalls überprüft. Die mögliche Beteiligung viraler Erreger an inflammatorischen Herzerkrankungen wird gegenwärtig nicht berücksichtigt. Sowohl RNA-, als auch DNA-Viren sind bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie (DKMP) häufig als auslösende Ursache beschrieben worden.

Der Auftauvorgang einer kryokonservierten Allograftklappe verläuft folgendermaßen: Während der Vorbereitung für den extrakorporalen Kreislauf wird die ausgesuchte

kryokonservierte Aortenklappe zum Auftauen in den Operationssaal gebracht. Der Transport der Allograftklappe erfolgt in einem Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff. Im Operationssaal eröffnet die OP-Schwester den äußeren Beutel und reicht den sterilen inneren Beutel der Instrumentenschwester. Der Beutel mit der Allograftklappe wird dann sofort in eine 40°C warme Ringerlösung gelegt und so aufgetaut. Optimal ist der Auftauvorgang in 2 getrennten Schüsseln im Wechsel. Die Auftauzeit beträgt 7-10 Minuten. Der innere Beutel wird dann eröffnet und die DMSO-Lösung sowie das Humanalbumin werden durch die Ringerlösung verdünnt. Die Allograftklappe wird dem Beutel entnommen und in die Schüssel mit der Ringerlösung gelegt. Durch vorsichtiges Schütteln wird die DMSO-Lösung aus dem Gewebe entfernt. Überflüssiges Fett- und Myokardgewebe wird abgetragen, ein 3 mm langer freier Gewebsrand an der Klappenbasis belassen und die präparierte Allograftklappe verbleibt bis zur Implantation in 5%iger Humanalbuminlösung.

4 Rolle der Immunologie

Typische Spätkomplikationen von implantierten Allografts sind 1. Verkalkung des Klappenringes, 2. Verkalkungen innerhalb der Klappensegel und an den Kommissuren sowie 3. die Insuffizienz der Klappe. Besonders bei langen Zeiträumen in situ treten diese Erscheinungen offensichtlich auch infolge immunologischer Reaktionen auf. Die Zellmembranen der Klappen-Endothelzellen präsentieren MHC-Klasse I- und Klasse II-Antigen, wie sich in Immunfluoreszenzuntersuchungen nachweisen ließ. Für die Stärke einer immunologischen Reaktion spielt demzufolge die Vitalität der Endothelzellen eine wichtige Rolle, so dass eine Unterscheidung in der Art des verwendeten Allografts getroffen werden muß. So zeigen die meisten kryokonservierten Aortenklappen-allografts kaum immunologische Reaktionen, da sie durch die Gewinnungs-, Sterilisations- und Konservierungsverfahren sowie unterschiedlich lange Lagerungs-zeiträume aus avitalem, konserviertem und sterilem Gewebe bestehen und weder lebende Endothelzellen noch Stromazellen zeigen. Sie sind also azellulär und weisen kaum immunologische Aktivität auf. Demgegenüber erwiesen sich allovitale (=frische), nicht kryokonservierte Herzklappen als Antigene. Dass trotzdem einige kryokonservierte Herzklappen vital sein können, hängt mit ihrem Vitalzustand vor der Konservierung sowie mit der Konservierungs- und Auftautechnik zusammen. Besonders immunkompetente Patienten wie Kinder und junge Patienten zeigen im Vergleich zu älteren Patienten eine höhere immunologische Aktivität. Damit besteht für sie ein erhöhtes Risiko, früher postoperativ eine Homograftinsuffizienz aufgrund immunologisch bedingter, inflammatorischer und schließlich degenerativer Prozesse zu entwickeln, als dies

bei älteren Patienten zu vermuten wäre. Die herausragende Rolle von vitalen Kollagenfasern, welche aufgrund ihrer langsamen metabolischen Prozesse als eine der Determinanten für die Langzeithaltbarkeit gelten, wurde experimentell demonstriert (6-8,20,50). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine blutgruppen- und rhesuskompatible Implantation keinerlei Einfluß auf den Erfolg oder das Versagen eines aortalen allogenen Transplantates hatte. Somit tragen zirkulierende Blutgruppen- und Rhesusfaktorantikörper nicht zum allogenen Klappenversagen bei und die Implantation blutgruppen- und rhesuskompatibler Allografts ist nicht notwendig (71).

Im Deutschen Herzzentrum Berlin sehen wir den Allograft-Klappenersatz als „**rescue-Operation**“, als rettende chirurgische Maßnahme bei florider Aortenklappenendokarditis. Damit werden immunologisch bedingte strukturelle Alterationen des Allografts akzeptiert, um gegebenenfalls später, im infektfreien Intervall, eine konventionelle und haltbarere Aortenklappenprothese implantieren zu können (S.18).

5 Thema der Arbeit

Implantierte kryokonservierte Homograftherzklappen in Aortenposition zeigen im Langzeitverhalten Besonderheiten, die zur Entwicklung eines erneuten Klappenitiums bis hin zur Notwendigkeit einer Reoperation bei Reinfektion oder persistierender Klappeninfektion führen.

Wir analysierten retrospektiv die präoperativen Befunde, die verwendeten Operationstechniken und die postoperativen Ereignisse bei Patienten, die sich an unserer Einrichtung vom 1. Januar 1987 bis 31. Dezember 2003 der Implantation eines kryokonservierten Allografts in Aortenposition bei florider Aortenklappenendokarditis unterzogen.

Die Arbeit soll die Frage beantworten, inwiefern demographische Faktoren sowie die verwendete Implantationstechnik und die Aortenwurzelpathologie für das Langzeitverhalten der implantierten kryokonservierten Aortenklappenhomografts, insbesondere die Früh- und Spätmortalität der Patienten und die Häufigkeit von Reoperation, Reinfektion und Degeneration verantwortlich gemacht werden können.

6 Patienten und Methoden

6.1 Studienprofil

In dieser retrospektiven Studie wurden die klinischen Manifestationen, die demografischen Daten und die Langzeit-Operationsergebnisse von Patienten untersucht, die sich in einem Zeitraum von 1. Januar 1987 bis 31. Dezember 2003 in unserer Einrichtung der Implantation einer allogenen kryokonservierten aortalen Herzklappe in Aortenposition bei florider Aortenklappenendokarditis unterzogen. Insgesamt wurden bei 203 Patienten allogene Herzklappen in Aortenposition implantiert.

Patienten, bei denen zusätzliche Eingriffe im Bereich der Mitral- und Trikuspidalklappe sowie eine aortokoronare Bypassoperation erforderlich waren, wurden in die Betrachtung eingeschlossen.

6.2 Retrospektive Datensammlung

Sämtliche Patientendaten wurden aus den klinikinternen Patienteninformationssystemen entnommen (100%) und zusätzlich in Zusammenarbeit mit den vor Ort weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzten (n=32, 16%) erhoben. 35 Patienten wurden ergänzend telefonisch kontaktiert (17%). Zur Abschätzung des klinischen Zustandes dieser Patienten (NYHA postoperativ) wurde ein Fragebogen erstellt (siehe Anhang). Die Datenerhebung endete am 31.12.2003.

Zur Datenerfassung wurden die Softwareanwendung Microsoft Access 2003, zur Datenanalyse die Anwendungen Microsoft Excel 2003 und SPSS 11.5 benutzt. Grafiken wurden mit Microsoft Powerpoint 2003 und Microsoft Picture Manager 2003 verarbeitet.

Mit Microsoft Access 2003 wurde die Homograft-Datenbank (Aortenklappen) für das Deutsche Herzzentrum Berlin erstellt.

Die Daten zu den Allograftspendern wurden aus der Herzklappenbank des DHZB und BioImplant Service (BIS) der Eurotransplant Stiftung in Leiden gewonnen.

6.3 Verfahren des allogenen Aortenklappenersatzes

6.3.1 Zugangsweg

Bei allen Patienten wird die Operation in Intubationsnarkose durchgeführt. In Rückenlage erfolgt nach Desinfektion und steriler Abdeckung des Brustkorbes eine mediane Sternotomie. Das Perikard wird Y-förmig eröffnet und das Herz sowie die Aorta ascendens bis zum Anfangsteil des Aortenbogens freigelegt. Vor der Kanülierung der Gefäße werden intravenös 300 I.E. Heparin/kg KG zur Antikoagulation appliziert. Dann erfolgt der Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine mit Kanülierung der distalen Aorta ascendens und des rechten Vorhofes mit einem Zweistufenkatheter. Die Patienten werden auf 32° Celsius gekühlt. Nachfolgend wird ein Vent-Katheter über die rechte Pulmonalvene in den linken Ventrikel gelegt. Die Gerinnungszeit wird mit dem von Hattersley (1966) angegebenen ACT-Test („activated clotting time“) in regelmäßigen Abständen gemessen; sie sollte bei 400 Sekunden liegen. Nach Abschluss der extrakorporalen Zirkulation wird das Heparin mit Protaminsulfat (1 mg/100 I.E. Heparin) antagonisiert.

6.3.2 Implantationstechniken

Bei induziertem Kammerflimmern bzw. Herzstillstand wird die Aorta ascendens tangential abgeklemmt. Proximal der Klemme wird die Aorta ascendens durch eine schräge, hockeyschlägerartige Schnittführung im akoronaren Sinus Valsalvae eröffnet. Danach erfolgt die radikale Exzision des infizierten Aortenklappenanulus und des perianulären Gewebes mit anschließender ausgiebiger Desinfektion (Spülung) mit einer Polyvidon-Iod-Lösung (das Polymer von N-Vinylpyrrolidon) des Situs.

Subkoronarer allogener Aortenklappenersatz nach Ross

Die orthotope allogene Aortenklappenimplantation wird mittels einer unteren (proximalen) und einer oberen (distalen) Nahtreihe durchgeführt. Für die proximale Anastomose werden mit einer SH-Nadel und 4-0-Prolene-Nahtmaterial, beginnend von der Mitte der linken Taschenklappenbasis des Transplantates, von außen nach innen und in der Mitte des nativen Klappenringes unterhalb des linken Koronarostiums von innen nach außen oder eine fortlaufende Naht in drei Segmenten angelegt. Das Allograft wird anschließend auf den nativen Klappenring versenkt und geknotet. Insgesamt werden so durchschnittlich 20 bis 24 Nähte bei der Einzel-U-Nahttechnik und 4-6 Nähte bei fortlaufender Nahttechnik verwendet.

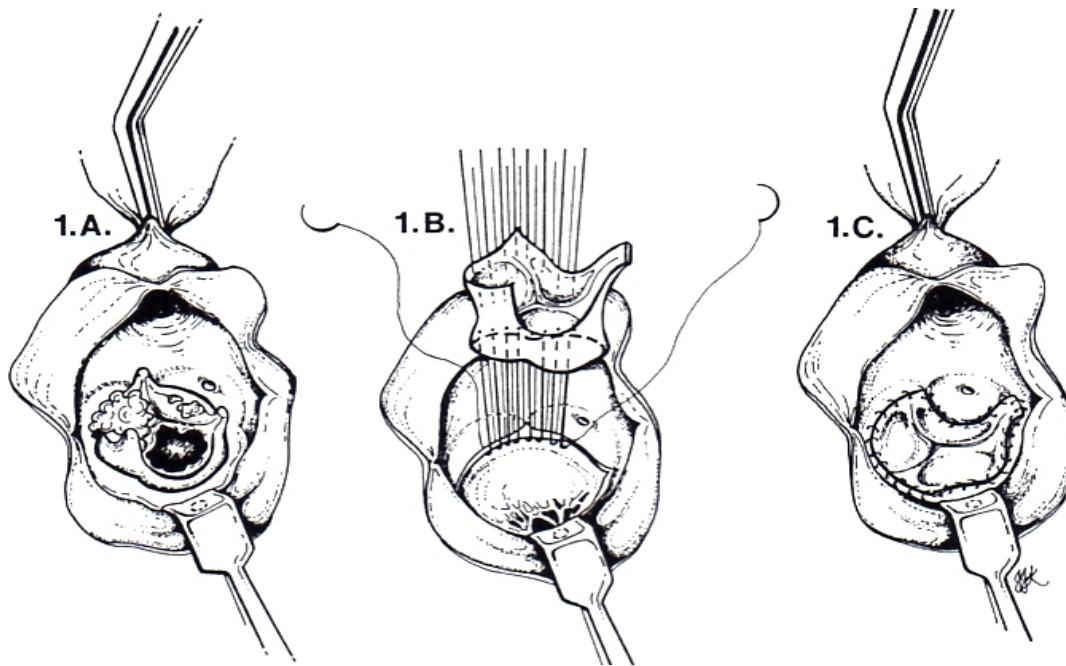


Abbildung 7 Darstellung der subkoronaren Allograft-Implantation am Beispiel einer infizierten biologischen Aortenklappenprothese (keine sichtbaren Anulusabszeßhöhlen)

1.A.: Die Klappenendokarditis ist als Vegetation auf den Klappensegeln mit Zerstörung und Perforation dieser zu erkennen. Kein sichtbarer Anulusabszeß.

1.B.: Die infizierte Klappenprothese wurde exzidiert bei intaktem Klappenanulus, subanulär und intaktem Klappensinus. Der Allograft wird an den vorgelegten Fäden heruntergeführt.

1.C.: Der Allograft ist in subkoronarer Position implantiert.

Quelle: (24)

Für die distale Anastomose werden zuerst die 3 Transplantatkommissuren ca. 1 cm oberhalb der 3 nativen Commissuren durch 3 Haltenähte (4-0-Prolene) fixiert. Nach Sicherung der Koaptation der Taschenklappe erfolgt die Fixierung des Allograft-Sinus valsalvae an den nativen Sinus valsalvae in fortlaufender Nahttechnik. Zunächst beginnend mit dem linken Sinus valsalvae des Allograft, wird in fortlaufender 4-0-Prolene-Nahttechnik vom gegenüberstehenden nativen linken Sinus valsalvae unterhalb des Koronarostiums bis zur linken, danach bis zur posterioren nativen Commissur hochgenäht. Mit dem rechten Sinus valsalvae des Allograft wird ebenso verfahren. Dieser wird in fortlaufender Nahttechnik unterhalb des Koronarostiums bis zur linken und rechten nativen Commissur anastomosiert. Der belassene akoronare Sinus valsalvae wird zur Erweiterung der Aortenwurzel bei kleiner Aortenwurzel oder zur Aufrechterhaltung der Symmetrie der Allograftkommissuren verwendet.

Die Aortotomie wird direkt mit 6-0-Prolene in fortlaufender Nahttechnik verschlossen, wobei am tiefsten Punkt des nativen akoronaren Sinus valsalvae begonnen wird. Der Raum zwischen den beiden Sinus valsalvae wird vor dem Verschluss der Aortotomie durch 3-4 Einzelknopfnähte obliteriert.

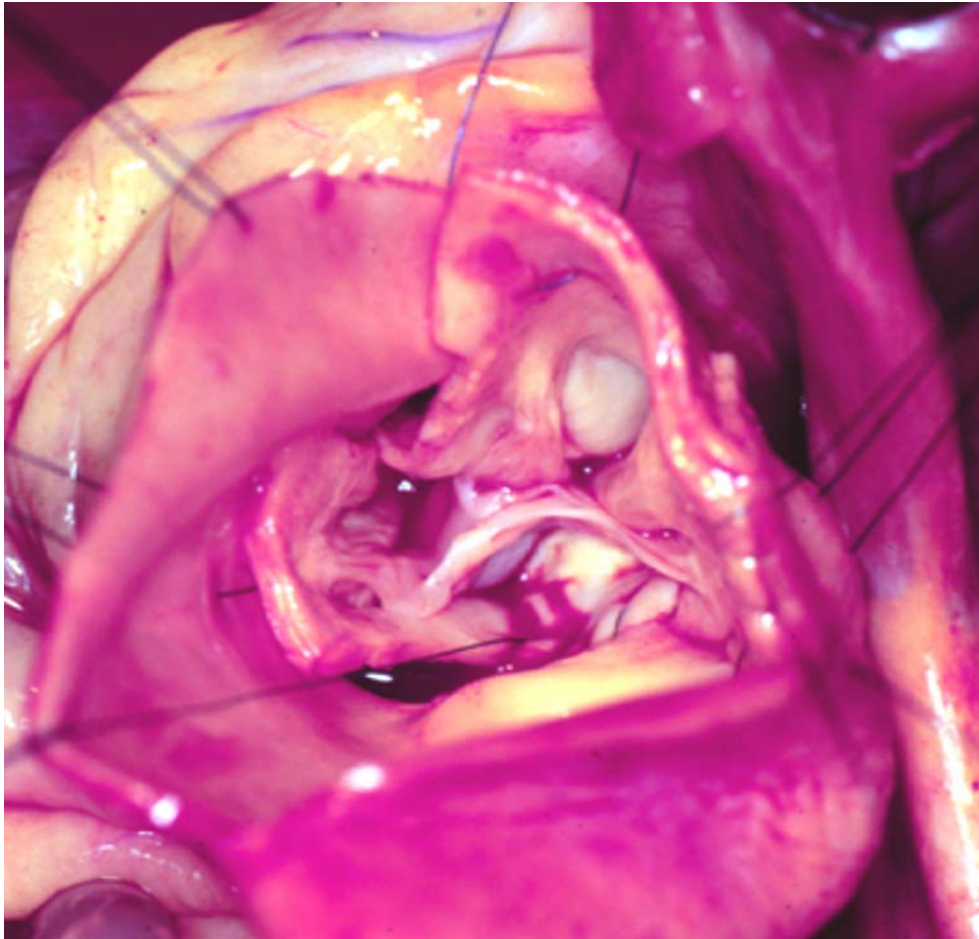


Abbildung 8 Subkoronare Allograftimplantation nach Ross, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1992

Totaler Aortenwurzellersatz mit Reimplantation der Koronarien nach Ross

Hierbei wird die Aorta ascendens von der Arteria pulmonalis mobilisiert und beginnend von der Mitte der Aorta ascendens bis zum akoronaren Sinus valsalvae hockeyschlägerartig eröffnet. Multiple Anulusabszesse und Abszeßhöhlen werden nach Debridement und Desinfektion des Situs durch einen Aortenwurzellersatz mit einem Allograft-Konduit aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Nach Exzision der nativen Klappe werden das rechte und das linke Koronarostiums mit einer ca. 1,5 cm breiten Sinuswand trompetenartig zirkumzidiert. Ein eventuell vorliegender Ventrikelseptumdefekt wird durch das dem Allograft anhängende vordere Mitralklappensegel oder mit Kälberperikard als Xenograft verschlossen. Der

entzündlich-nekrotische native Klappenring wird von der Basis des Sinus valsalvae entlang dem linken Trigonum, dem vorderen Ventrikelseptum, dem rechten Trigonum oberhalb des His'schen Bündels sowie vom vorderen Mitralklappensegel bis zum posterioren Trigonum abpräpariert. Anschließend folgt die proximale Anulus-zu-Anulus-Anastomose mit dem Allograft-Konduit durch einzelne 4-0-Prolene-U-Nähte. Bei degenerativen Erkrankungen erfolgt dies mit Teflon-Widerlager und insbesondere bei Endokarditis mit Perikard-Widerlager. Bei aorto-ventrikulärer Dehiszenz bei Endokarditis erfolgt diese Anastomose mit multiplen doppelt armierten 4-0-Prolene-Fäden mit Perikard-Widerlager.

Nach Anlage der Matratzennähte um den Klappenanulus wird das Allograft auf den nativen Klappenanulus heruntergeführt und die Fäden geknotet. Die Reimplantation der Koronarostien erfolgt nach Exzision von einer 1,5 cm breiten Öffnung im Allograft-Sinus valsalvae durch fortlaufende 4-0-Prolene-Nahttechnik. Die distale Anastomose zwischen dem Stumpf des Allograft-Konduit und der Aorta ascendens erfolgt End-zu-End mit 4-0-Prolene in fortlaufender Nahttechnik.

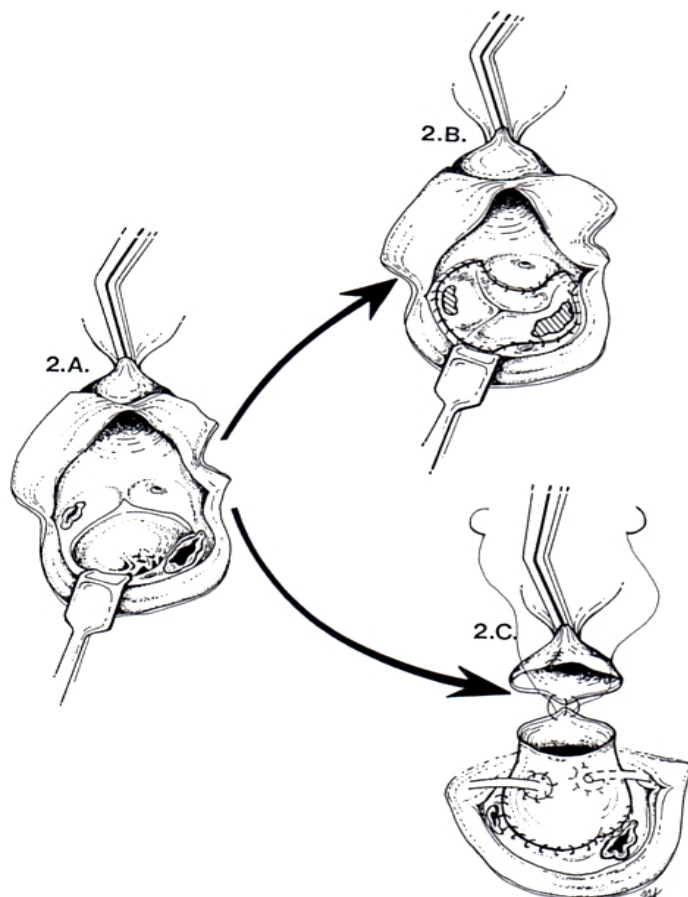


Abbildung 9 Darstellung der Allograft-Implantation an der nativen Aortenklappe

2.A.: Vorhandene Abszeßhöhlen an und über der Anulusebene

2.B.: Implantierter Allograft in subkoronarer Position. Die Abszeßhöhlen liegen außerhalb der Nahtreihe vom Blutstrom isoliert.

2.C.: Aortenwurzelersatz mit Allograft. Die Abszeßhöhlen sind auch hier vom Blutstrom isoliert.

Quelle: (24)

Überprüfung der Klappenkompetenz

Sollte eine mittel- bis höhergradiger Inkompetenz der Allograftklappe vorliegen, führt die retrograde Aortenwurzelperfusion zu einer raschen linken Ventrikelfüllung, was eine linksventrikuläre Überdehnung und eine retrograde Füllung der Pulmonalarterie zu Folge hat. Eine kollabierte Pulmonalarterie bei einem mittleren linken Vorhofdruck von 5-7 mmHg sowie ein volumenbelasteter linker Ventrikel bei ausreichender Auswurfleistung sind indirekte Hinweise auf eine kompetente implantierte Allograftklappe. Nach Wiederaufnahme der Herzfunktion mit ausreichender Auswurfleistung wird die Klappenkompetenz häufig noch intraoperativ durch transösophageale Echokardiografie (mit Colour flow-Doppler) überprüft. Abschließend wird die Klappenfunktion der Patienten vor der Verlegung in das Heimatkrankenhaus kontrolliert. Weitere echokardiographische Kontrollen für die Verlaufsbeobachtung sollten dann in der Regel 1, 3 und 6 Monate nach der Operation und nach Ablauf von 1 Jahr jährlich erfolgen.

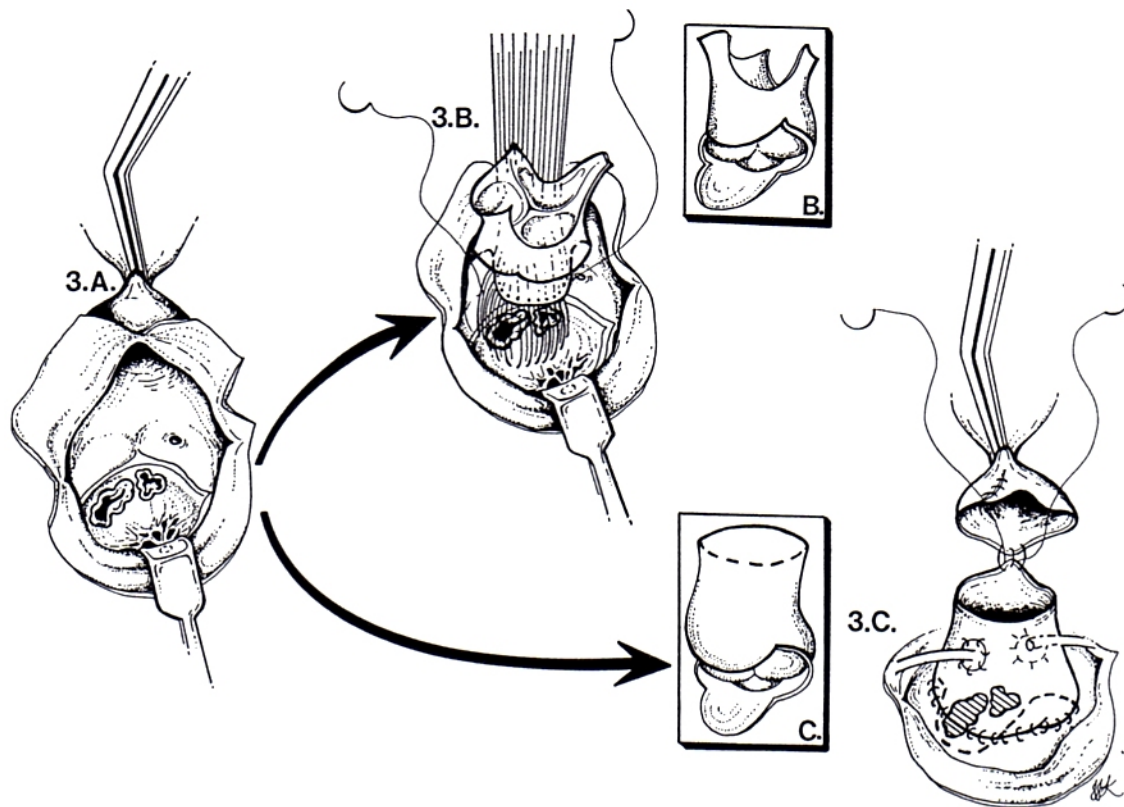


Abbildung 10 Darstellung der Allograft-Implantation bei ausgedehnten Abszeßhöhlen

3.A.: Große, subanulär gelegene Anulusabszesse.

3.B.: Subkoronare Implantation des Allografts, wobei die untere Nahtreihe im linksventrikulären Ausflußtrakt unterhalb der Abszeßhöhlen angelegt wird (Einsatz B: speziell zum „Abdichten“ der Abszeßhöhlen zurechtgeschnittener Allograft vor der Implantation).

3.C.: Aortenwurzelersatz mit Allograft, wobei die untere Nahtreihe ebenfalls unterhalb der Abszeßhöhlen angelegt wird (Einsatz C: speziell zum „Abdichten“ der Abszeßhöhlen zurechtgeschnittene Allograft-Aortenwurzel vor der Implantation).

Quelle: (24)

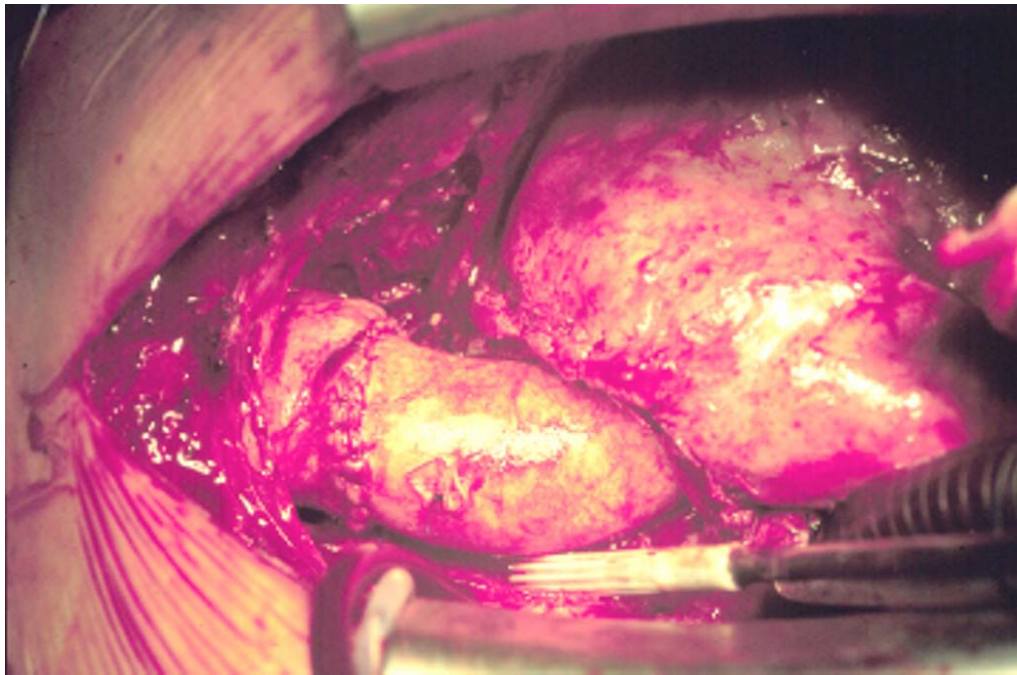


Abbildung 11 Totaler Aortenwurzelersatz, Quelle: intraoperatives Foto, DHZB, 1988

Kasuistik zu Abb.11: siehe Abb.3

Postoperative Behandlung und Untersuchungen

Alle Patienten, bei denen ein aortaler Allograft implantiert wird, erhalten vor Narkoseeinleitung und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation 2 g Cefazolin und für die folgenden 48 Stunden die gleiche Dosis im 8-Stunden-Intervall. Patienten mit Endokarditis ohne kardiale Dekompensation, septischen Embolien oder unkontrollierter Sepsis wurden in der Regel mindestens 2-4 Wochen präoperativ antibiotisch nach Antibiotogramm vorbehandelt. Postoperativ erhielten sie dann die präoperativ begonnene Antibiose für 2-3 Wochen weiter, wobei sich die Dauer der Behandlung nach dem individuellen Temperaturverlauf, den Leukozytenzahlen (Norm: 4000-10000/ μ l) und der Höhe des C-reaktiven Proteins (CrP, Norm: <0,5 mg/dl) richtete. Die Antibiotikagabe sollte bei negativem Keimbefund ausreichend kalkuliert und bei positivem Keimbefund resistenzgerecht angelegt sein.

Alle möglichen Ursprungsherde wie Tonsillen, Zähne, Nasennebenhöhlen oder im Urogenitaltrakt sollten bereits präoperativ saniert worden sein.

Die Patienten werden über die Notwendigkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe vor jedem invasiven Eingriff aufgeklärt. Den weiterbehandelnden Ärzten wird empfohlen, eine Antibiotikaphylaxe vor jedem chirurgischen Eingriff zu veranlassen.

Bis zur vollständigen Mobilisierung erhalten alle Patienten eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (Fraxiparin® [Nadroparin-Natrium], Sanofi-Synthelabo GmbH, gewichtsadaptiert, z.B. 2x0,3 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg), sofern keine Indikationsstellung zur Vollheparinisierung besteht (z.B. absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern oder Zustand nach mechanischem Klappenersatz). Zusätzlich erhalten alle Patienten 50-100 mg Aspirin® (Acetylsalicylsäure) bis zu einem ¼ Jahr postoperativ.

6.4 Kollektivdarstellung

Zwischen dem 01. Januar 1987 und dem 31. Dezember 2003 wurden am Deutschen Herzzentrum Berlin insgesamt 318 Implantationen allogener Aortenklappen in Aortenposition durchgeführt, davon 203 Eingriffe bei florider Aortenklappen-endokarditis. Die Implantation der allogenen Aortenklappen erfolgte entweder durch subkoronare Implantation (freehand subcoronary implantation technique = **FSCI**) oder durch totalen Aortenwurzelsatz mit Reimplantation der Koronararterien (aortic root replacement = **ARR**).

Anhand der zwei verwendeten Implantationstechniken unterschied sich die Population von 203 Patienten/Implantationen bei florider Aortenklappenendokarditis wie folgt:

FSCI: subkoronare Implantationstechnik, n=107 (52,7%)

ARR: totaler Aortenwurzelsatz mit Reimplantation der Koronararterien, n=96 (47,3%)

Die **FSCI**-Gruppe umfasste 84 Männer und 23 Frauen, deren Operationsindikation eine floride Aortenklappenendokarditis darstellte. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Implantation betrug $50,2 \pm 15,3$ (12-78) Jahre. Die Verlaufsbeobachtung umfasste $6,4 \pm 4,3$ (0-14,4) Jahre.

Die **ARR**-Gruppe umfasste 77 Männer und 19 Frauen, deren Operationsindikation eine floride Aortenklappenendokarditis darstellte. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Implantation betrug $52,5 \pm 16,8$ (2-82) Jahre. Die Verlaufsbeobachtung umfasste $4,5 \pm 4,2$ (0-15,8) Jahre.

Eine native Aortenklappenendokarditis (**NVE**) lag bei 114 Patienten (56,2%) vor. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug $46,5 \pm 15,5$ (2-78) Jahre.

Eine Aortenklappen-Prothesenendokarditis (**PVE**) lag bei 89 Patienten (43,8%) vor. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug $57,4 \pm 14,6$ (3-82) Jahre.

Die Komorbidität aller Patienten mit einer floriden nativen oder einer Aortenklappen-Prothesenendokarditis wird nachfolgend dargestellt:

Präoperative Komorbidität	NVE n=114 (56,2%)	PVE n=89 (43,8%)
Arterielle Hypertonie	6 (5,3%)	14 (15,7%)
Niereninsuffizienz	10 (8,8%)	10 (11,2%)
Absolute Arrhythmie	4 (3,5%)	7 (7,9%)
AV-Blockierung \geq III.Grades	7 (6,1%)	1 (1,1%)
Diabetes mellitus	8 (7,0%)	9 (10,1%)
Periphere AVK	4 (3,5%)	4 (4,5%)

AV=atrioventrikulär, AVK=arterielle Verschußkrankheit

Tabelle 2 Komorbidität bei florider Aortenklappenendokarditis

Bei den Patienten mit einer nativen Aortenklappenendokarditis wurden jeweils 1mal gefunden:

- Leberzirrhose
- Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis
- Thalassämia minor
- Hypophysen-Meningeom
- Colitis ulcerosa
- Kolon-Karzinom
- Polyposis recti
- Prostata-Karzinom
- Nierenzell-Karzinom
- chronische Zytomegalie-Virusinfektion
- systemischer Lupus erythematodes
- Morbus Parkinson
- Sichelzellanämie

Bei den Patienten mit einer Prothesenendokarditis konnten jeweils 1mal identifiziert werden:

- Hepatitis B
- chronische Gastritis

2 Patienten waren drogenabhängig mit intravenöser Heroinabhängigkeit.

Die Verteilung der Allograft-Anulusinnendiameter auf Implantationstechnik und Art der Endokarditis ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Es wurden keine aortalen Allograftklappen der Diametergröße 18 mm, kleiner als 16 mm und größer als 29 mm implantiert.

Anulusinnen-diameter in mm	n total	Implantationstechnik		Endokarditis	
		FSCI	ARR	NVE	PVE
16	2	-	2	1	1
17	2	-	1	1	-
19	2	2	-	1	1
20	7	4	3	6	1
21	13	6	7	5	8
22	16	10	6	10	6
23	53	30	23	34	19
24	31	13	18	9	22
25	45	26	19	30	15
26	10	5	5	5	5
27	16	9	7	9	7
28	4	-	4	3	1
29	3	2	1	-	3

FSCI=subkoronare Implantation, ARR=totaler Aortenwurzelersatz, NVE=ative Aortenklappenendokarditis,
PVE=Aortenklappen-Prothesenendokarditis

Tabelle 3 Verteilung der Allograft-Innendiameter

Größenverhältnisse zum nativen Klappenanulus

Ein Allograft wird von uns als passend („matched“) definiert, wenn die Differenz der Anulusinnendiameter zwischen nativer Klappe und Allograftklappe nicht mehr als $\pm 1 \text{ mm}$ beträgt. Ist der Innendiameter der Allograftklappe $\leq 2 \text{ mm}$ als der native innere Klappenring, so wird der Allograft als zu klein bemessen („undersized“) definiert. Ist der Innendiameter der Allograftklappe $\geq 2 \text{ mm}$ als der native innere Klappenring, wird der Allograft als zu groß bemessen („oversized“) definiert.

Bei den Patienten mit nativer Aortenklappenendokarditis (n=114) wurden insgesamt 81 (71%) passende Allografts, 20 (17,6%) zu klein bemessene Allografts und 13 (11,4%) zu groß bemessene Allografts implantiert.

Bei den Patienten mit Prothesenendokarditis (n=89) wurden insgesamt 61 (68,6%) passende Allografts, 18 (20,2%) zu klein bemessene Allografts und 10 (11,2%) zu groß bemessene Allografts implantiert.

In der FSCI-Gruppe (n=107) wurden 68 (63,5%) passende Allografts, 25 (23,5%) zu klein bemessene Allografts und 14 (13%) zu groß bemessene Allografts implantiert.

In der ARR-Gruppe (n=96) wurden 74 (77,1%) passende Allografts, 13 (13,5%) zu klein bemessene Allografts und 9 (9,4%) zu groß bemessene Allografts implantiert.

Begleitende Prozeduren

Bei 99 Patienten (48,8%) wurden Prozeduren zusätzlich zur Allograftimplantation durchgeführt:

Prozeduren	FSCI	ARR	NVE	PVE
Aortokoronare Bypassoperation (5,4%)	5	6	5	6
Mitralklappenrekonstruktion (13,3%)	18	9	14	13
Mitralklappenersatz (4,4%)	6	3	5	4
Trikuspidalklappenrekonstruktion (1,5%)	2	1	1	2
Implantation Intraaortale Ballonpumpe (7,4%)	6	9	8	7
Schrittmacherimplantation (1,5%)	2	1	-	3
Raffung der Aorta ascendens (5,4%)	6	5	3	8
VSD-Verschluss (3,9%)	5	3	5	3
Fistelverschluss zwischen Aorta und RA	1	-	-	1
Fistelverschluss zwischen LV und RA (n=2)	1	1	1	1
Extrakorporale Membranoxygenierung	1	-	-	1
Verschluss eines Vorhofseptum-Defektes	1	-	1	-
Embolektomie der A.femoralis sinistra	1	-	1	-
Embolektomie der A.iliaca dextra	1	-	1	-
Implantation eines Biventrikulären Assist Device („Bridge to transplantation“)	1	-	1	-
Übernähung eines mykotischen aortalen Aneurysma	-	1	-	1
Transposition des Omentum majus nach thorakal	-	1	-	1
Fistelverschluss zwischen LA und LV	-	1	-	1
Anlage eines Cabrol-Shunts	-	1	-	1

NVE=native Endokarditis, PVE=Prothesenendokarditis, LA=linker Vorhof, LV=linker Ventrikel, RA=rechter Vorhof,
VSD=Ventrikelseptumdefekt

Tabelle 4 Verteilung der begleitenden Prozeduren

6.5 Statistik

Die statistische Aufarbeitung erfolgte computergestützt mit Hilfe von Auswertungs-Programmen (SPSS für Microsoft Windows, Version 11.5, und Microsoft Excel 2003). Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt, welche die Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichung sowie der Varianz beinhaltet. Die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan Meier wurden benutzt, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ereignissen (Versterben, Reoperation, Reinfektion) zu einem vorher definierten Zeitpunkt zu berechnen. Für den Vergleich der Unterschiede der Überlebenskurven wurde der Log-Rank-Test benutzt, der bevorzugt Unterschiede gewichtet, welche im späteren postoperativen Verlauf auftreten. Mittels Cox-Regression wurden prädiktive Faktoren auf Frühmortalität und Reoperationen identifiziert. Die Ergebnisse wurden mit dem 95%-Konfidenz-Intervall angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

7 Ergebnisse

7.1 Patientenklientel

7.1.1 Operationsindikation

Die Indikation für einen Aortenklappenersatz bei Aortenklappenendokarditis wurde, wie international üblich beschrieben (23), bei Vorliegen folgender Befunde gestellt: Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz bei bestehender Endokarditis oder endokarditischer Aortenwurzeldissektion mit persistierendem Fieber über 7 Tage seit Beginn einer antibiotischen Therapie. Korrelierte die akute hochgradige Aortenklappeninsuffizienz dabei eng mit der Gefahr eines myokardialen Versagens, welches sich im Angleichen des linksventrikulären enddiastolischen Druckes mit dem intraaortalen enddiastolischen Druckes äußerte, wurde dies als Indikation zum *dringlichen* (n=147, 72,4%) Aortenklappenersatz gesehen (5). Bestand ein myokardiales Versagen (kardiogener Schock) mit notwendiger Katecholamintherapie und drohenden Multiorganschäden, so erfolgte die Operation *notfallmäßig* (n=56, 27,6%). Operationsindikationen im weiteren Sinne waren das Auftreten systemischer septischer Embolien oder komplette atrio-ventrikuläre Leitungsblockaden. Das präoperative Auftreten einer Septikämie allein wurde nicht als Operationsindikation angesehen.

Die Evaluation der Aortenklappenfunktion im prä- und postoperativen Verlauf erfolgte durch transthorakale oder transösophageale echokardiographische Untersuchungen in unserem Hause (siehe Kapitel 3.3.2.: Implantationstechniken). Die Sensitivität und die Spezifität der in unserem Hause durchgeführten Echokardiographien erreichte dabei 100% (36).

Präoperative Herzkatheteruntersuchungen zur Evaluation relevanter Koronarstenosierungen wurden wegen der Gefahr der septischen Embolisierung durch die Untersuchung bei Vorhandensein von valvulären Vegetationen oder anulärem Abszeß ausschließlich bei Patienten mit zusätzlich bestehenden pectanginösen Beschwerden durchgeführt (n=21, 10,3%).

7.1.2 Charakterisierung der Gesamtpopulation, n=203

Von den insgesamt 318 Patienten, die zwischen dem 01. Januar 1987 und dem 31. Dezember 2003 einen Aortenklappenersatz mit einer homologen Aortenklappe erhielten, zeigten 203 (63,4%) Patienten (42 Frauen und 161 Männer) eine floride Aortenklappenendokarditis. Eine native Klappenendokarditis lag bei 114 (56,2%) Patienten vor, eine Prothesenendokarditis bei 89 (43,8%) Patienten. 23 (11,3%) Patienten befanden sich im klinischen Status NYHA II, 72

(35,5%) Patienten im Status NYHA III und 108 (53,2%) Patienten im Status IV. Von den 108 Patienten im klinischen Status NYHA IV befanden sich 56 (51,8%) Patienten im kardiogenen Schock mit Katecholamin- und Beatmungspflichtigkeit.

Als prädisponierende Faktoren zeigten sich bei 115 (56,6%) Patienten angeborene oder erworbene Aortenklappenvitien. Ein endokarditischer Anulusabszeß fand sich bei 161 (79,3%) Patienten (siehe 4.1.3.). Ursachen/Eintrittspforten waren Bronchitiden, Pneumonien, zentral platziertes Venenkathetermaterial, akute oder chronische Wunden, Zustände nach Zahnextraktion, Zustände nach allgemeinchirurgischen Eingriffen oder ein intravenöser Drogenabusus. Eine septische Kreislaufstörung mit Katecholamin-pflichtigkeit lag bei 72 Patienten (35,5%) vor. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Allograftimplantation betrug $51,3 \pm 16,1$ (2-82) Jahre. Die mittlere Verlaufsbeobachtung umfasste $5,5 \pm 4,4$ Jahre bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 1125,2 Jahren und einer maximalen Verlaufszeit von 17 Jahren.

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ-Zeit), die Aorten-Klemmzeiten und die Nachblutungsmengen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ werden nachfolgend sowohl für die beiden Implantationstechniken FSCI und ARR als auch für die Arten der Endokarditis (NVE/PVE) dargestellt.

	EKZ-Zeit in min	Klemmzeit in min	Nachblutung in ml/48h
FSCI n=107 (52,7%)	$227,8 \pm 117,3$ (78-630)	$110,8 \pm 38,3$ (44-260)	$883 \pm 787,7$ (100-3025)
ARR n=96 (47,3%)	$256,1 \pm 124,1$ (100-776)	$123,2 \pm 34,6$ (70-263)	$1024,6 \pm 724,1$ (125-2700)
NVE n=114 (56,2%)	$222,9 \pm 114,8$ (78-628)	$108,5 \pm 37,2$ (44-260)	$811,2 \pm 681,5$ (100-3025)
PVE n=89 (43,8%)	$264,4 \pm 124,9$ (106-776)	$127,4 \pm 33,9$ (66-263)	$1115 \pm 781,9$ (150-2700)

NVE= native Aortenklappenendokarditis, PVE=Aortenklappen-Prothesenendokarditis

Tabelle 5 EKZ-Zeiten, Klemmzeiten und Nachblutungsmengen

7.1.3 Charakterisierung der Patienten mit Anulusabszeß, n=161

Von den 203 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis zeigten 161 (79,3%) Patienten einen Anulusabszeß. Das mittlere Alter der Patienten mit Abszess betrug $53,1 \pm 15,6$ (2-82) Jahre. Es fanden sich insgesamt 34 (21,1%) Frauen und 127 (78,9%) Männer. 17 Patienten befanden sich im klinischen Status NYHA II, 63 Patienten im Status NYHA III und

81 Patienten im Status IV. Ein atrio-ventrikulärer Leitungsblock lag bei 3 (1,9%) Patienten vor. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug $5,0 \pm 4,3$ Jahre bei einem Gesamtzeitraum von 810 Jahren und einer maximalen Beobachtungszeit von 17 Jahren.

117 (72,7%) Patienten wurden dringlich und 44 (27,3%) Patienten wurden notfallmäßig operiert. Eine native Aortenklappenendokarditis lag bei 80 (49,7%) Patienten, eine Aortenklappen-Prothesenendokarditis bei 81 (50,3%) Patienten vor. Bei den Patienten mit einer Prothesenendokarditis lag bei 49 (60,5%) Patienten ein Klappenersatz mit einer mechanischen Prothese und bei 32 (39,5%) ein Klappenersatz mit einer biologischen Prothese vor. Ein zusätzlicher endokarditischer Befall der Mitralklappe lag insgesamt bei 36 (17,7%) Patienten, ein Befall der Trikuspidalklappe bei 3 (1,5%) Patienten vor.

Die strukturelle Lokalisation des Anulusabszesses an der befallenen Aortenklappe ist nachfolgend dargestellt. Die Ergebnisse verstehen sich in Relation zu der Lokalisation der Aortenklappensegel:

Lokalisation	Anzahl der Patienten
nonkoronar	23 (14,3%)
linkskoronar	23 (14,3%)
rechtskoronar	16 (9,9%)
aorto-mitrales Septum	8 (5%)
interventrikular	8 (5%)
zirkulär	83 (51,5%)

Tabelle 6 Lokalisation der Anulusabszesse

Alle 83 (51,5%) Patienten mit zirkulärem Anulusabszeß zeigten eine aorto-linksventrikuläre Dehiszenz. Darunter ließen sich 28 Patienten mit einer nativen Klappenendokarditis und 55 Patienten mit einer Prothesenendokarditis eruieren, davon 36 Patienten mit Zustand nach Klappenersatz mit einer mechanischen und 19 Patienten mit Zustand nach Klappenersatz mit einer biologischen Prothese.

7.1.4 Charakterisierung der Allograftspender

Das durchschnittliche Alter der Allograftspender lag bei $40,8 \pm 17,6$ Jahren. Die Grunderkrankungen der Spenderherzen waren zu 50% Kardiomyopathie und zu 40% Koronare Herzkrankheit. In 10% der Fälle handelte es sich um polytraumatisierte Patienten mit Schädel- bzw. Hirntraumata. 90% der Spenderklappen wurden innerhalb von 4 Stunden,

6% innerhalb von 12 Stunden, 3% innerhalb von 18 Stunden und 1% innerhalb von 30 Stunden nach der Spenderherzexplantation bzw. nach dem Herzstillstand ohne Warmischämie präpariert und konserviert. Die Kryokonservierungszeit der Spenderherzklappen bis zur Transplantation lag zwischen 1 Tag und 15 Monaten (im Mittel $5,4 \pm 1,7$ Monate). Die Spenderdaten wurden aus der Herzklappenbank des DHZB und BioImplant Service (BIS) der Eurotransplant Stiftung in Leiden gewonnen.

Die Verteilung der verwendeten Implantationstechniken auf die einzelnen Betrachtungsjahre im Deutschen Herzzentrum Berlin ist nachfolgend für alle 203 Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis dargestellt:

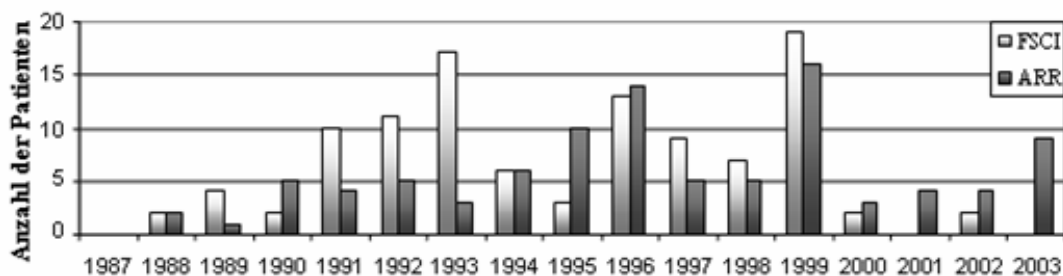


Abbildung 12 Verteilung der Implantationstechniken bei florider Aortenklappenendokarditis

7.1.5 Präoperativer klinischer Status

Der präoperative klinische Status und die Verteilung von septischen Embolien als endokarditische Komplikation werden nachfolgend für alle Patienten dargestellt:

	NYHA			Septische Embolie			
	II	III	IV	zerebral	Niere	Milz	Haut
gesamt (n=203)	23 (11,3%)	72 (35,5%)	108 (53,2%)	21 (10,3%)	4 (2%)	5 (2,5%)	2 (1%)
mit Anulusabszeß (n=161)	17 (8,4%)	63 (31%)	81 (39,9%)	19 (9,4%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)	2 (1%)
ohne Anulusabszeß (n=42)	6 (2,9%)	9 (4,4%)	27 (13,3%)	2 (1%)	1	2 (1%)	-
native Endokarditis (n=114)	17 (8,4%)	24 (11,8%)	73 (40%)	18 (8,9%)	3 (1,5%)	2 (1%)	2 (1%)
Prothesen- Endokarditis (n=89)	6 (2,9%)	48 (23,6%)	35 (17,2%)	3 (1,5%)	1	3 (1,5%)	-

Tabelle 7 Klinischer Status und septische Embolie bei Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis

7.1.6 Postoperativer klinischer Status

Zum Ende der Datenerhebung am 31.12.2003 befanden sich von den 114 Patienten, welche nicht verstorben waren oder deren Allograft nicht im Rahmen einer Reoperation explantiert worden war

- 103 Patienten im klinischen Zustand NYHA I,
- 11 Patienten im klinischen Zustand NYHA II.

7.2 Mortalität

7.2.1 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit

Insgesamt verstarben 57 (28,1%) Patienten.

Die Frühmortalität (≤ 30 Tage) in Relation zur Operationsdringlichkeit und bei Vorhandensein eines Anulusabszesses wird nachfolgend für alle 203 Patienten mit Aortenklappenendokarditis dargestellt:

Operations-kategorie	Patienten gesamt			Patienten mit Anulusabszeß		
	n	verstorben ≤ 30 Tage	%	n	verstorben ≤ 30 Tage	%
dringlich	147	25	12,3	117	24	11,8
Notfall	56	18	8,9	44	14	6,9
gesamt	203	43	21,2	161	38	23,6

Tabelle 8 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit (gesamt) bei Aortenklappenendokarditis

Operations-kategorie	Patienten mit nativer Endokarditis			Patienten mit nativer Endokarditis und Anulusabszeß		
	n	verstorben ≤ 30 Tage	%	n	verstorben ≤ 30 Tage	%
dringlich	77	8	7,0	52	8	10
Notfall	37	9	7,9	28	6	7,5
gesamt	114	17	14,9	80	14	17,5

Tabelle 9 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit bei nativer Aortenklappenendokarditis (n=114)

Operations-kategorie	Patienten mit Prothesen-endokarditis			Patienten mit Prothesen-Endokarditis und Anulusabszeß		
	n	verstorben ≤ 30 Tage	%	n	verstorben ≤ 30 Tage	%
dringlich	70	17	19,1	65	16	19,7
Notfall	19	9	10,1	16	8	9,9
gesamt	89	26	29,2	81	24	29,6

Tabelle 10 Frühmortalität und Operationsdringlichkeit bei Prothesenendokarditis (n=89)

Die direkten Todesursachen im frühen und im späten postoperativen Verlauf werden nachfolgend für alle Patienten mit nativer und Prothesenendokarditis aufgeführt:

Direkte Todesursache	native Endokarditis n=114		Prothesenendokarditis n=89	
	≤ 30 Tage	> 30 Tage	≤ 30 Tage	> 30 Tage
Myokardiales Versagen (n=42)	13 (11,4%)	8 (7%)	19 (21,3%)	2 (2,2%)
Septisches Kreislaufversagen (n=13)	4 (3,5%)	1 (0,9%)	7 (7,9%)	1 (1,1%)
nicht klappenbedingt (n=2)	-	1 (0,9%) Bronchial-Karzinom	-	1 (1,1%) Zerebrales Koma nach Apoplex

Tabelle 11 Mortalität bei nativer und Prothesenendokarditis

Als Risikofaktoren bzw. indirekte Ursachen, welche die Mortalitätsrate im frühen wie auch späten postoperativen Verlauf entscheidend beeinflussen, müssen sämtliche Neben-erkrankungen bewertet werden (Tabelle 2).

7.2.2 Aktualisiertes Überleben mit und ohne 30-Tage-Mortalität

Das aktualisierte Überleben mit und ohne 30-Tage-Mortalität ist nachfolgend für alle 203 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis dargestellt:

Zeitraum	Gesamt-Überleben (mit 30-Tage Mortalität)		Überleben >30 Tage	
	%	Patienten/Events	%	Patienten/Events
1 Monat	79,0 \pm 2,8	161/42		
6 Monate	76,3 \pm 3,0	153/48	96,3 \pm 1,5	153/6
1 Jahr	75,3 \pm 3,0	147/50	95,0 \pm 1,7	150/8
5 Jahre	72,0 \pm 3,2	105/56	90,9 \pm 2,3	127/14
10 Jahre				
17 Jahre				

Tabelle 12 Aktualisiertes Überleben: Patienten insgesamt (n=203)

Abbildungen 13 und 14 zeigen nachfolgend das aktualisierte Überleben aller Patienten (n=203) mit und ohne Frühmortalität.

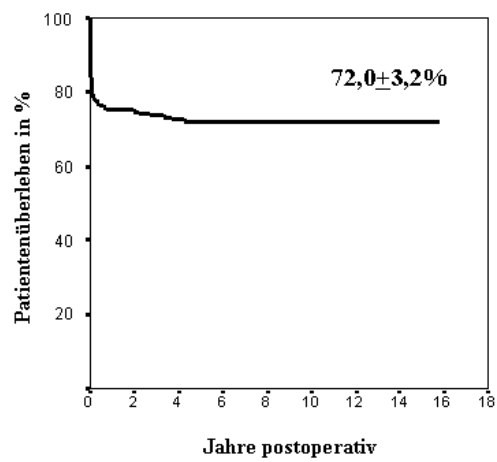


Abbildung 13 Aktualisiertes Überleben mit 30-Tage-Mortalität

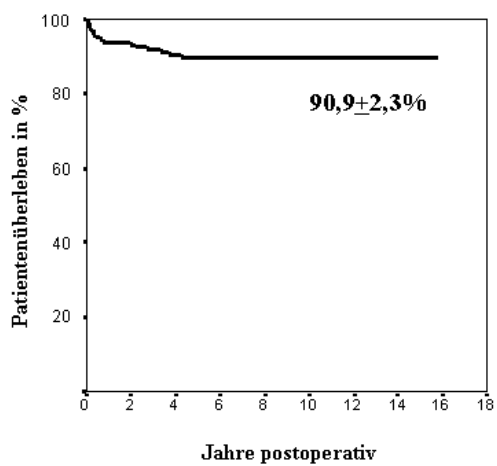


Abbildung 14 Aktualisiertes Überleben ohne 30-Tage-Mortalität

7.2.3 Aktualisiertes Überleben mit und ohne Vorliegen eines Anulusabszesses

Das aktualisierte Überleben mit und ohne 30-Tage-Mortalität ist nachfolgend für alle 161 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis **bei** Vorliegen eines Anulusabszesses dargestellt:

Zeitraum postoperativ	Gesamt-Überleben (mit 30-Tage Mortalität)		Überleben >30 Tage	
	%	Patienten/Events	%	Patienten/Events
1 Monat	76,4 \pm 3,4	123/38		
6 Monate	74 \pm 3,4	117/42	96,7 \pm 1,6	117/4
1 Jahr	73,3 \pm 3,5	112/43	95,9 \pm 1,8	112/5
5 Jahre	70,4 \pm 3,6	74/47	92,1 \pm 2,5	74/9
10 Jahre		28/47		28/9
17 Jahre		1/47		

Tabelle 13 Aktualisiertes Überleben: Patienten mit Anulusabszeß (n=161)

Das aktualisierte Überleben mit und ohne 30-Tage-Mortalität ist nachfolgend für die 42 Patienten mit zwar einer floriden Aortenklappenendokarditis jedoch **ohne** Vorliegen eines Anulusabszesses dargestellt:

Zeitraum postoperativ	Gesamt-Überleben (mit 30-Tage Mortalität)		Überleben >30 Tage	
	%	Patienten/Events	%	Patienten/Events
1 Monat	90,5±4,5	38/4		
6 Monate	85,7±5,4	36/6	94,7±3,6	36/2
1 Jahr	83,3±5,8	35/7	92,1±4,4	35/3
5 Jahre	78,6±6,3	31/9	86,0±5,5	33/5
10 Jahre		14/9		14/5
17 Jahre				

Tabelle 14 Aktualisiertes Überleben: Patienten ohne Anulusabszeß (n=42)

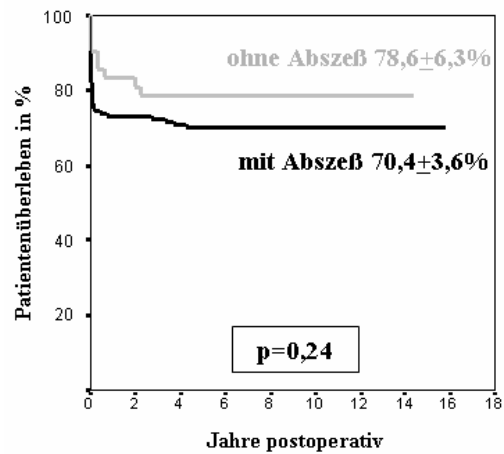


Abbildung 15 Aktualisiertes Überleben mit (n=161) und ohne (n=42) Anulusabszeß

Ein signifikanter Unterschied im aktualisierten Überleben zwischen Patienten mit Anulusabszeß und Patienten ohne Anulusabszeß wurde nicht festgestellt ($p=0,24$).

7.3 Reoperationen

Von den 203 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis wurden 36 (17,7%) Patienten wegen einer Allograft-Dysfunktion klappenbedingt reoperiert. Dabei war in allen 36 Fällen die Explantation des Allografts notwendig. In diesen Fällen wurde bei 11 Patienten ein totaler Aortenwurzelersatz mit einem Aortenklappenallograft als Reoperation durchgeführt und bei 25 Patienten ein Aortenklappenersatz mit einer konventionellen Aortenklappen-Prothese. Von den letztgenannten erhielten 21 Patienten einen Klappenersatz mit einer mechanischen Prothese, 3 Patienten einen Ersatz mit einer biologischen Prothese und 1 Patient mit einer gerüstfreien Bioprothese („stentless valve“).

Insgesamt 4 (11,1%) Patienten von den 36 Patienten mit durchgeführter Reoperation verstarben. Allein 30 Patienten von den 36 Patienten mit durchgeführter Reoperation zeigten vor der Allograftimplantation einen Anulusabszeß. Bei 1 Patienten wurde zusätzlich zur Klappenreoperation eine aortokoronare Bypassanlage durchgeführt.

Kein Patient musste ein zweites oder drittes Mal reoperiert werden.

4 Patienten wurden wegen einer **isolierten** Homograftdegeneration (strukturelle Allograftdysfunktion, SVD) reoperiert (>60 Tage postoperativ). Bei diesen Patienten konnte eine Reinfektion oder eine implantationstechnische Ursache (NSVD) als Grund für eine Reoperation ausgeschlossen werden. Bei 2 Patienten war der Allograft durch FSCI-Technik (passend n=2) und bei 2 Patienten in ARR-Technik (passend n=1, zu klein n=1) implantiert worden. Die mittlere Zeitdauer bis zur Reoperation betrug bei diesen 4 Patienten $2,98 \pm 0,99$ (1,8-4,2) Jahre. Alle 4 Patienten waren Männer mit einem mittleren Alter von $60,3 \pm 11$ (48-76) Jahren.

Der Grund für Explantation bei diesen 4 Patienten war eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz \geq III.Grades entsprechend eines klinischen Zustandes NYHA III-IV. Intraoperativ zeigte sich bei allen 4 Patienten eine deutliche degenerative Schrumpfung der Klappenregel, bei 1 Patienten lag zusätzlich ein Abriß des linkskoronaren Aortenklappenregels vor.

Weitere 7 Patienten zeigten intraoperativ bei Reoperationen, welche primär aus nicht-strukturell bedingten Gründen notwendig wurden, ebenfalls Zeichen einer degenerativen strukturellen Klappenalteration (siehe S.16).

7.3.1 Ursachen für Reoperation

Die Ursachen für eine Allograft-Dysfunktion, welche eine Reoperation der Patienten mit Explantation des Allografts erforderten, sind nachfolgend in Relation zur verwendeten Implantationstechnik dargestellt:

Ursachen für Reoperation	n gesamt	FSCI		ARR		p (FSCI vs. ARR)
		n (%)	CI	n (%)	CI	
NSVD	20*	14 (70%)	45,4-82,8	6 (30%)	17,2-54,6	0,045
Isolierte SVD	4	2 (50%)	15-85	2 (50%)	15-85	n.s.
Persistierende / Re-Infektion	12	10 (83,3%)	55,2-95,3	2 (16,7%)	4,7-44,8	0,0001
≤60Tage	7	6 (85,7%)	48,7-97,4	1 (24,3%)	2,6-51,3	n.s.
>60Tage	5	4 (80%)	37,6-96,4	1 (20%)	3,6-62,5	n.s.

NSVD=nicht-strukturelle Allograftdysfunktion, SVD=strukturelle Allograftdysfunktion, CI=Konfidenzintervall

*davon 7 auch mit Zeichen einer strukturellen Allograftdysfunktion

Tabelle 15 Ursachen für Reoperation bezogen auf Implantationstechnik

Die nicht-strukturelle Allograftdysfunktion (**p=0,045**) und die persistierende/ Reinfektion (**p=0,0001**) waren als Ursachen für Reoperationen in der FSCI-Gruppe signifikant häufiger vertreten als in der ARR-Gruppe.

Die *morphologischen* Ursachen für eine Allograft-Dysfunktion, welche eine Reoperation der Patienten mit Explantation des Allografts erforderten, sind nachfolgend unter besonderer Berücksichtigung des Zeitpunktes der Dysfunktion dargestellt.

Dabei wurde zwischen einer frühen Dysfunktion (**≤ 60 Tage** nach Allograft-Implantation) und einer späten Dysfunktion (**> 60 Tage** nach Allograft-Implantation) unterschieden:

Ursache der Reoperation	Zeitpunkt der Dysfunktion	
	≤ 60 Tage	> 60 Tage
Persistierende/Re-Infektion, n=12	7 (3)*	5 (2)*
implantationstechnisch (NSVD), n=17	6	11
isolierte Klappendegeneration (SVD, AI>III.Grades)	-	4
LVOT-Obstruktion (NSVD)	1	-
Persistierende Ao-RA-Fistel (NSVD)	1	-
Ostiumstenose LCA (NSVD)	-	1

NSVD=nicht-strukturelle Allograftdysfunktion, SVD=strukturelle Allograftdysfunktion, AI=Aortenklappeninsuffizienz, LVOT=links-ventrikulärer Ausflußtrakt, Ao=Aorta, RA=rechter Vorhof, LCA=linke Koronararterie,

*davon mit persistierendem Anulusabszeß

Tabelle 16 Ursachen für Reoperation insgesamt

7.3.2 Gesamt-Freiheit von Reoperation

Die Freiheit von Reoperationen (n=36) im zeitlichen Verlauf wird nachfolgend für alle 203 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis dargestellt:

Postoperativer Verlauf	Patientenanzahl in %	Patienten / Events
1 Monat	95,6 \pm 1,5	161/8
6 Monate	88,1 \pm 2,5	137/20
1 Jahr	86,8 \pm 2,6	130/22
5 Jahre	78,0 \pm 3,4	85/34
10 Jahre	75,0 \pm 3,7	85/34
17 Jahre		86/37

Tabelle 17 Gesamt-Freiheit von Reoperation (n=203)

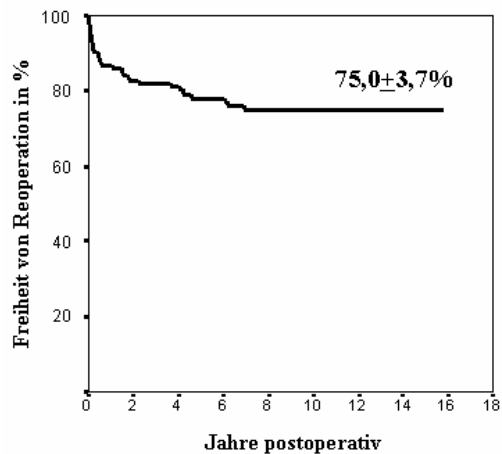


Abbildung 16 Gesamt-Freiheit von Reoperation (n=203)

7.3.3 Freiheit von Reoperationen, Verhältnis der Klappeninnendiameter

Die Freiheit von Reoperationen (n=36) unter Berücksichtigung des Größenverhältnisses zwischen nativem Anulus-Innendiameter und Allograftklappen-Innendiameter wird nachfolgend für alle 203 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis dargestellt. Dabei wird sowohl zwischen passenden Allografts („matched“) und zu kleinen Allografts („undersized“) als auch nativer und Prothesenendokarditis unterschieden.

a) Native Aortenklappenendokarditis:

Postoperativer Verlauf	Patientenanzahl in %	Patienten / Events
1 Monat	89,1 \pm 7,3	15/2
6 Monate	77,2 \pm 10,1	13/4
1 Jahr	71,3 \pm 10,9	12/5
5 Jahre	51,4 \pm 12,6	7/8
10 Jahre		2/8
17 Jahre		0/8

Tabelle 18 Freiheit von Reoperation (n=8) bei nativer Aortenklappenendokarditis (n=114) für zu klein bemessene Allografts (n=20)

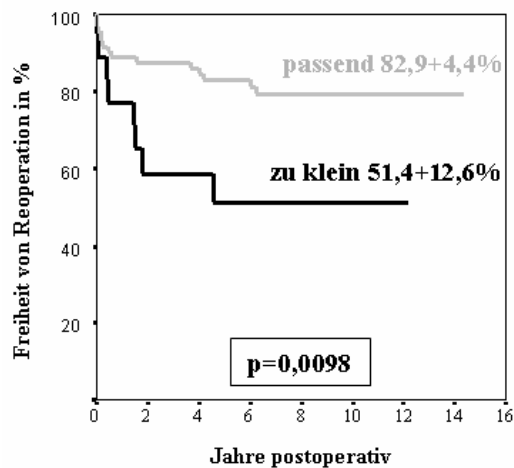


Abbildung 17 Freiheit von Reoperation bei nativer Aortenklappenendokarditis für zu klein bemessene Allografts

Patienten mit implantierten Allografts, die im Vergleich zum nativen Klappendurchmesser als zu klein bemessen sind, zeigen bei nativer Aortenklappenendokarditis ein signifikant höheres Risiko für Reoperationen als Patienten mit Allografts, die im Größenvergleich passend sind ($p=0,0098$).

b) Prothesenendokarditis:

Postoperativer Verlauf	Patientenanzahl in %	Patienten / Events
1 Monat	93,8±6,1	15/1
6 Monate	73,7±11,3	11/4
1 Jahr	67,0±12,1	10/5
5 Jahre	60,3±12,6	9/6
10 Jahre	50,2±13,9	5/7
17 Jahre		0/7

Tabelle 19 Freiheit von Reoperation (n=7) bei Prothesenendokarditis (n=89) für zu klein bemessene Allografts (n=18)

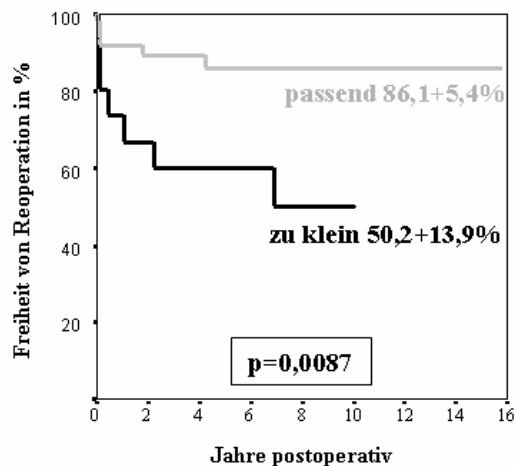


Abbildung 18 Freiheit von Reoperation bei Prothesenendokarditis für zu klein bemessene Allografts

Patienten mit implantierten Allografts, die im Vergleich zum nativen Klappendurchmesser als zu klein bemessen sind („undersized“), zeigen bei Prothesenendokarditis ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für Reoperationen als Patienten mit Allografts, die im Größenvergleich passend sind (**p=0,0087**).

7.3.4 Freiheit von klappenbedingten Komplikationen *bei Anulusabszeß*

Die Freiheit von postoperativen klappenbezogenen Komplikationen im zeitlichen Verlauf wird nachfolgend für alle 161 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis **bei** Vorliegen eines Anulusabszesses dargestellt:

Freiheit von	Postoperativer Verlauf			
	1 Jahr (%)	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)	17 Jahre (%)
SVD	100	97,3±1,6	96,0±2,0	
Thrombembolie	100	100	100	100
Blutung	100	100	100	100
Persistierende/ Re-Infektion	95,1±1,7	91,6±2,4		
Reoperation alle Patienten	86,1±4,3	77,7±5,3	73,2±6,1	
Reoperation nach FSCI	83,8±4,6	69,0±6,0	63,5±6,7	
Reoperation nach ARR	88,5±4,1	86,3±4,6	82,9±5,5	
Mortalität	73,3±3,5	70,4±3,6	70,4±3,6	

FSCI=subkoronare Allograftimplantation, ARR=Aortenwurzelersatz, SVD=strukturelle Klappendysfunktion

Tabelle 20 Freiheit von Komplikationen bei Anulusabszeß (n=161)

7.3.5 Freiheit von Reoperation *bei Anulusabszeß*

Die Freiheit von Reoperation (n=30) im zeitlichen Verlauf wird nachfolgend für alle 161 Patienten mit einer floriden Aortenklappenendokarditis **bei** Vorliegen eines Anulusabszesses in Bezug zur verwendeten Allograft-Implantationstechnik dargestellt:

Postoperativer Verlauf	Implantationstechnik			
	FSCI		ARR	
	Patientenzahl in %	Patienten / Events	Patientenzahl in %	Patienten / Events
1 Monat	92,8 \pm 3,1	58/5	97,1 \pm 2,1	60/2
3 Monate	84,8 \pm 4,5	53/10	92,1 \pm 3,4	52/5
6 Monate	83,8 \pm 4,6	52/11	88,5 \pm 4,1	50/7
1 Jahr		51/11		47/7
5 Jahre	69,0 \pm 6,0	28/19	86,3 \pm 4,6	31/8
10 Jahre	63,5 \pm 6,7	14/21	82,9 \pm 5,5	8/9
17 Jahre				

Tabelle 21 Freiheit von Reoperation bei Anulusabszeß (n=161), Vergleich der Implantationstechniken

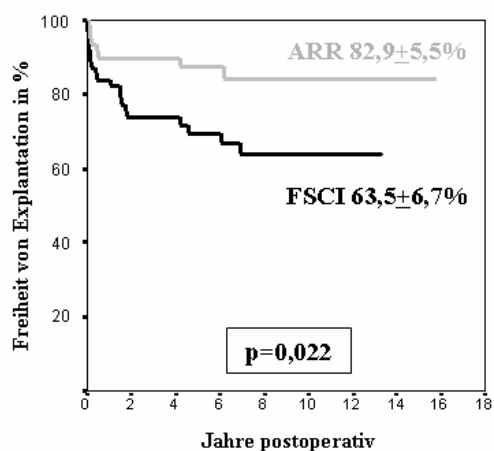


Abbildung 19 Freiheit von Reoperation (Klappenexplantation) bei Anulusabszeß (n=161), Vergleich der Implantationstechniken

Patienten, welche bei Vorliegen eines Anulusabszesses einen Allograft in Aortenposition durch totalen Aortenwurzelsatz (ARR) implantiert bekamen, zeigten eine signifikant höhere Freiheit von Reoperation (Klappenexplantation) als Patienten, die einen Allograft durch subkoronare Implantation (FSCI) erhielten (**p=0,022**).

7.3.6 Freiheit von Reoperation, Betrachtung der Implantationszeiträume

Die Freiheit von Reoperation hinsichtlich der Zeiträume 1987-1995 (n=91, 44,8%) und 1996-2003 (n=112, 55,2%) wird nachfolgend dargestellt.

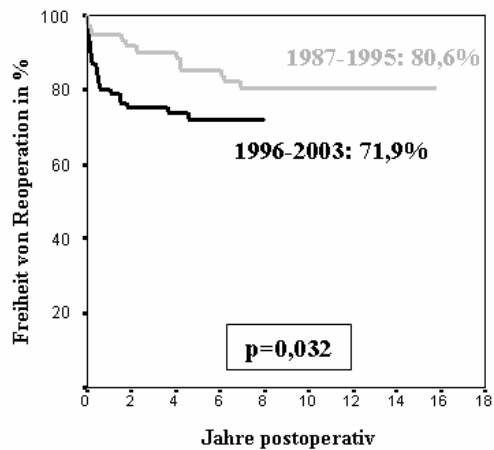


Abbildung 20 Freiheit von Reoperation, Vergleich der Implantationszeiträume

91 Patienten, die im Zeitraum 1987-1995 einen Aortenklappenersatz mit einer allogenen Herzklappe erhielten, zeigten im Langzeitverlauf eine signifikant höhere Freiheit von Reoperation ($p=0,032$) als 112 Patienten, die im Zeitraum 1996-2003 operiert wurden.

7.4 Mikrobiologie und Reinfektion

7.4.1 Bakterielle Isolate

Ein Keimnachweis gelang bei 154 Patienten (75,9%).

Keimart	Anzahl	primärer Nachweisort	
		Blutkultur	Klappenabstrich
<i>Staphylococcus aureus</i>	43	39	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	18	2
<i>Streptococcus viridans</i>	20	20	-
<i>Streptococcus mitis</i>	8	8	-
<i>Streptococcus bovis</i>	9	9	-
<i>Streptococcus sanguis</i>	7	6	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	1	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	2	-
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	1	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	-
<i>Streptococcus mutans</i>	1	1	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	26	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	2	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1	-
<i>Bacillus cereus</i>	1	-	1
<i>Aerococcus viridans</i>	1	1	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1	-
<i>Candida albicans</i>	1	1	-
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1	1	-
<i>Escherichia coli</i>	2	2	-

Tabelle 22 Bakterielle Isolate bei florider Aortenklappenendokarditis

Die Dauer der präoperativen resistenzgerechten Antibiotikagabe bei bekanntem Keim umfasste bei Patienten mit nativer Aortenklappenendokarditis durchschnittlich $12,8 \pm 10,5$ (1-38) Tage und bei Patienten mit Prothesenendokarditis $18,2 \pm 12,3$ (1-41) Tage. Bei Patienten, die einen Anulusabszeß ausbildeten, betrug die durchschnittliche Dauer der Antibiotikagabe $16 \pm 12,1$ (1-41) Tage.

Bei 8 Patienten (3,9%) lagen Mischinfektionen mit 2 Keimen vor.

Die Verteilung der wichtigsten isolierten Keimgruppen (Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) auf die native Aortenklappenendokarditis (n=114) und die Aortenklappen-Prothesenendokarditis (n=89) und ihr Einfluß auf Mortalität und Abszeßbildung werden nachfolgend dargestellt:

Aortenklappen-Endokarditis	Keimgruppe		
	Staphylokokken n=63	Streptokokken n=52	Enterokokken n=27
nativ	31 (49,2%)	35 (67,3%)	13 (48,1%)
prothetisch	32 (50,8%)	17 (32,7%)	14 (51,9%)
+Anulusabszeß	49 (77,8%)*	39 (75%)	23 (85,2%)
Mortalität < 30 Tage	11 (17,5%)	6 (11,5%)	5 (18,5%)
Mortalität > 30 Tage	5 (7,9%)	8 (15,4%)	1 (3,7%)

* *Staph.aureus* n=35, *Staph.epidermidis* n=14

Tabelle 23 Verteilung der häufigsten Keimgruppen und ihr Einfluß auf Mortalität und Abszeßbildung

Der Einfluß der wichtigsten und häufigsten isolierten Keimarten (*Staph.aureus*, *Staph.epidermidis*, *Strept.viridans*, *Ent.faecalis*) auf die Ausprägung einer Aortenklappenendokarditis wird nachfolgend dargestellt. Dabei wird insbesondere das Auftreten dieser speziellen Keime bei stattgehabtem Aortenklappenersatz mit mechanischen und biologischen Klappenprothesen deutlich:

Aortenklappen-Endokarditis	Keimart			
	<i>Staph. aureus</i> n=43	<i>Staph. epidermidis</i> n=20	<i>Strept. viridans</i> n=20	<i>Ent. faecalis</i> n=27
ohne Abszeß	8 (18,6%)	6 (30%)	12 (60%)	4 (14,8%)
mit Abszeß	35 (81,4%)	14 (70%)	8 (40%)	23 (85,2%)
nativ	20 (46,5%)	11 (55%)	14 (70%)	12 (44,5%)
prothetisch gesamt	23 (53,5%)	9 (45%)	6 (30%)	15 (55,5%)
Z.n.mech.AKE	13 (30,2%)	7 (35%)	4 (20%)	10 (37%)
Z.n.biol.AKE	10 (23,3%)	2 (10%)	2 (10%)	5 (18,5%)

AKE=Aortenklappenersatz

Tabelle 24 Ausprägung der häufigsten bakteriellen Keime

7.4.2 Sterilkulturen

Bei insgesamt 12 (5,9%) Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis gelang kein kultureller Keimnachweis im intraoperativen Klappenabstrich oder in der präoperativ entnommenen Blutkultur. Darunter fand sich ein Patient, der 17 Tage nach Implantation des Aortenklappen-Allografts (ARR) bei persistierender Endokarditis reoperiert werden musste. Auch dabei ließ sich kein Keim kulturell isolieren.

Bei einem weiteren Patienten mit Sterilkulturen war eine Reoperation bei offensichtlich operationstechnisch bedingter Allograft-Frühinsuffizienz nach 30 Tagen notwendig.

Bei insgesamt 37 (18,2%) Patienten lagen keine mikrobiologischen Daten vor.

7.4.3 Keimassoziierte Reinfektion/Persistierende Klappeninfektion

Bei 12 Patienten kam es im Verlauf zur Reoperation wegen persistierender Infektion (**≤60 Tage** postoperativ, n=7) oder Reinfektion (**>60 Tage** postoperativ, n=5).

Die Freiheit von persistierender oder Re-Infektion (n=12) im zeitlichen Verlauf wird nachfolgend für alle 161 Patienten bei florider Aortenklappenendokarditis mit Vorliegen eines Anulusabszesses dargestellt:

Postoperativer Verlauf	Patientenanzahl in %	Patienten / Events
1 Monat	98,3 <u>±</u> 0,1	158/3
6 Monate	95,1 <u>±</u> 1,7	135/8
1 Jahr		130/8
5 Jahre	91,6 <u>±</u> 2,4	85/12
10 Jahre		
17 Jahre		

Tabelle 25 Freiheit von persistierender und Re-Infektion bei Anulusabszeß

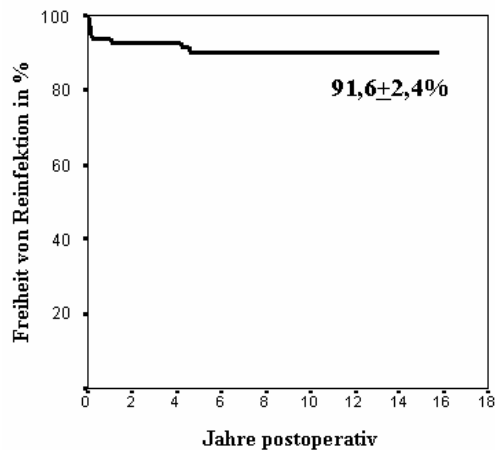


Abbildung 21 Freiheit von persistierender und Reinfektion bei Anulusabszeß

Bei den Patienten mit persistierender Aortenklappenendokarditis (≤ 60 Tage post-operativ, n=7) konnte 2mal *Staphylococcus aureus* sowie jeweils 1mal *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis* und *Candida albicans* kulturell nachgewiesen werden. Bei einem Patienten lagen keine mikrobiologischen Daten vor. Die durchschnittliche Zeit bis zur Reoperation wegen persistierender Klappenendokarditis lag bei diesen 7 Patienten bei $30,3 \pm 16,2$ (1-50) Tagen.

Bei den Patienten mit einer Reinfektion (> 60 Tage postoperativ, n=5) konnte jeweils 1mal *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sanguis* und *Enterococcus faecalis* kulturell nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten lagen keine mikrobiologischen Daten vor. Die durchschnittliche Zeit bis zur Reoperation wegen Reinfektion lag bei diesen 5 Patienten bei $33,9 \pm 22$ (2,3-55,2) Monaten.

Die Keimarten und die Gründe für die Allograftexplantation der Patienten, die wegen persistierender oder Allograft-Reinfektion reoperiert wurden (n=12), sind nachfolgend dargestellt:

Patient (Art der Endokarditis)	Zeit nach Allograft-Implantation	Keimnachweis vor Allograft-Implantation	Keimnachweis bei persistierender/Reinfektion	Grund für Allograft-Explantation
1 (nativ)	1 Tag	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	persistierende Abszeßhöhle mit Anulusdistorsion
2 (nativ)	17 Tage	steril	steril	AI \geq III, persistierende Septikämie
3 (prothetisch)	25 Tage	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	AI IV, persistierende Septikämie
4 (prothetisch)	33 Tage	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	AI \geq III, persistierende Abszeßhöhle
5 (prothetisch)	38 Tage	<i>Streptococcus viridans</i>	unbekannt	AI \geq III, Persistierende Abszeßhöhle
6 (prothetisch)	48 Tage	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	AI \geq III, rezidivierende Septikämien
7 (prothetisch)	50 Tage	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	AI \geq III, rezidivierende Septikämien
8 (nativ)	68 Tage	unbekannt	unbekannt	Persistierende Abszeßhöhle, Aorto-ventr. Dehiszenz, Ao-RA-Fistel
9 (prothetisch)	12,7 Monate	unbekannt	unbekannt	Anastomoseninsuffizienz bei Anulusabszeß, AI \geq III
10 (nativ)	4,1 Jahre	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	AI \geq III (nach Zahnbehandlung)
11 (nativ)	4,2 Jahre	<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	AI \geq III
12 (nativ)	4,6 Jahre	<i>Streptococcus agalacticea</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	AI \geq III, Vegetationen am akoronaren Segel

AI=Aortenklappeninsuffizienz, Ao=Aorta, RA=rechter Vorhof

Tabelle 26 Keimarten und Explantationsgründe für Patienten mit Allograft-Reinfektion

7.5 Varianzanalysen

7.5.1 Prädiktoren der Frühmortalität

Die Ergebnisse der univariaten Analyse (Cox Regression) unabhängiger Faktoren, welche die Frühmortalität der untersuchten Patienten beeinflussen, werden nachfolgend dargestellt.

Unabhängige Variablen	RR	95% CI	p
Alter	1,01	0,99-1,02	0,57
Geschlecht	1,47	0,81-2,66	0,20
Prothesenendokarditis (früh und spät)	1,37	0,78-2,45	0,27
native Endokarditis	1,48	0,87-2,52	0,15
Reoperation	0,35	0,13-0,98	0,05
FSCI	0,71	0,42-1,20	0,20
NYHA	0,96	0,57-1,62	0,87
Re-Infektion	0,25	0,03-1,80	0,17
Sepsis	1,24	0,72-2,12	0,44
Abszeß	1,52	0,75-3,10	0,87
Staphylokokken-Infektion	0,87	0,48-1,55	0,62
Enterokokken-Infektion	0,75	0,32-1,74	0,50
Streptokokken-Infektion	0,90	0,49-1,66	0,75
+ ACVB-OP	1,88	0,68-5,19	0,23
+ Mitralklappen-OP	1,55	0,84-2,89	0,16

FSCI: subkoronare Implantationstechnik, ACVB: aortokoronarer Venenbypass, CI: Konfidenzintervall, RR: Risk Ratio, NYHA=New York Heart Association

Tabelle 27 Univariante Analyse (Cox Regression) prädiktiver Faktoren auf Frühmortalität

Keiner der von uns untersuchten unabhängigen Faktoren zeigte einen signifikanten Einfluß auf die Frühmortalität der Patienten.

7.5.2 Prädiktoren für Reoperation

Die Ergebnisse der univariaten Analyse (Cox Regression) unabhängiger Faktoren, welche einen Einfluß auf das Reoperationsrisiko der untersuchten Patienten haben, werden nachfolgend dargestellt.

Unabhängige Variablen	HR	95% CI	p
persistierende oder Re-Infektion (früh und spät)	14,34	6,3-32,91	0,0001
präoperativer Anulusabszeß	2,03	0,86-4,7	0,11
zu klein bemessener Allograft	0,31	1,53-7,17	0,001
FSCI	2,19	0,88-5,49	0,09

FSCI: subkoronare Implantationstechnik, CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard-Ratio

Tabelle 28 Univariate Analyse (Cox Regression) prädiktiver Faktoren aus Reoperationen

Eine persistierende oder Re-Infektion (**p=0,0001**) und ein zu klein („undersized“) dimensionierter Allograft (**p=0,001**) erhöhen signifikant das Risiko einer klappenbedingten Reoperation.

8 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch die Implantation kryokonservierter allogener Aortenklappen bei florider Endokarditis gute früh- und spätpostoperative Ergebnisse erzielt werden können. Seit der Einführung der Allograftklappe in die Aortenklappenchirurgie durch Ross 1962 (1) und Barratt-Boyes 1964 (2) hat sich dieses Verfahren als ein guter Ersatz für die Aortenklappe bewährt, da kein postoperatives Thrombembolierisiko besteht, keine Antikoagulationstherapie nach der Operation nötig ist und keine Hämolyse stattfindet. Weitere Vorteile sind die nur langsame Degeneration, die hohe Resistenz gegen Infektionen, die verbesserte Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen sowie die Möglichkeit der Wiederherstellung der Aortenwurzelanatomie bei exzellenter Hämodynamik (13,14,16,17,20,31). Aufgrund der hohen chirurgisch-technischen Anforderungen bei der Allograft-Implantation werden diese Operationen heutzutage nur noch in wenigen herzchirurgischen Zentren durchgeführt.

Die Implantation durch subkoronare Technik stellt ein chirurgisch anspruchsvolles, jedoch routiniertes Verfahren dar, welches es erlaubt, endokarditische Aortenklappen mit guten mittel- und langfristigen Ergebnissen zu ersetzen (10-12,15,19,30,37,40). Mittels Aortenklappenersatz durch totalen Aortenwurzelersatz lassen sich speziell bei Vorliegen eines Anulusabszesses und nach radikaler Exzision endokarditisch veränderten Gewebes im Anulusbereich die entstandenen Defekte decken und die natürlichen hämodynamischen Eigenschaften der Aortenwurzel wiederherstellen. Insbesondere das Isolieren der Abszeßhöhlen vom Blutstrom gelingt durch den allogenen Aortenwurzelersatz effektiver und ohne die Notwendigkeit, prothetisches Fremdmaterial wie nicht-allogene Composite-Grafts zu implantieren (5,21,26,27,33,36,49,53).

Eine Aortenklappen-Prothesenendokarditis kann alle implantierten Klappentypen wie allogene, mechanische oder biologische Prothesen betreffen und ist eine seltene, jedoch ernstzunehmende Komplikation nach klappenersetzender Operation mit einer Inzidenz von etwa 2-3% und einer Gesamtmortalität, die zwischen 30-50% angegeben wird (24). Die Inzidenz des Auftretens einer Prothesenendokarditis variiert dabei erheblich zwischen den betrachteten Klappentypen. Dies liegt ursächlich begründet in einer Vielzahl von Faktoren, wie zum Beispiel Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, den Eigenheiten der verursachenden Mikroorganismen, dem relativ häufigen Versagen antibiotischer Therapien bei dieser Erkrankung und an der kontinuierlichen und zumeist ausgedehnten Zerstörung der Aortenwurzel. Da zur Behandlung der Prothesen-endokarditis fast immer die klappenersetzende Reoperation notwendig ist, schafft die progrediente Zerstörung der

Aortenwurzel besondere operationstechnische Schwierigkeiten. Durch die gezielte Verwendung und Implantation kryokonservierter Allografts bei Prothesenendokarditis lassen sich einerseits die ursprünglichen und physiologischen hämodynamischen Eigenschaften der Aortenwurzel wiederherstellen. Andererseits wird es dem Chirurgen möglich, infizierte Gewebsstrukturen umfassend zu exzidieren, ohne für die Deckung der Defekte erneut „fremdes“, prothetisches Material verwenden zu müssen. Außerdem stehen dabei verschiedene Implantationstechniken zur Verfügung, um eventuelle Abszeßhöhlen vom Blutstrom zu evakuieren (Abb. 4-6). Das bedeutet auch, dass wesentlich komplexeren Operationen vorgebeugt werden kann, zum Beispiel einem Aortenwurzelersatz mit einem prothetischen klappentragenden Konduit, die zusätzliche Anlage von Venenbypässen für die Koronararterien bis hin zu extraanatomischen Bypässen (22,28,29,33,36,38,49).

8.1 Patientenklientel und Indikationsstellung zur Operation

Die Indikationsstellung zur Implantation eines Aortenklappenallografts stellt sich seit der ersten Implantation 1987 im DHZB als deutlich geändert dar. So wurden in den ersten Jahren aortale Klappenallografts vor allem in Fällen von angeborenen Klappenfehlern wie bikuspiden Klappen und subvalvulären Stenosen oder bei degenerativen Aortenklappenerkrankungen mit resultierender hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz oder –stenose implantiert (ausgenommen sind hierbei Patienten, die eine Ross-Operation erhielten). Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit und der begrenzten strukturellen Haltbarkeit homologer Herzklappen wurde das Gewicht zunehmend auf Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis gelegt. Insbesondere im Verlaufe der letzten 5-7 Jahre wurde im DHZB die Indikation zum allogenen Aortenklappenersatz ausschließlich bei florider Aortenklappen-endokarditis mit Vorliegen eines Anulusabszesses gestellt. Parallel dazu finden gerüstfreie Bioprothesen („stentless“) ihren Einsatz, also biologische Gewebsprothesen, welche keinen künstlichen Gewebsring besitzen. Sie weisen einem Allograft und damit der natürlichen Herzklappe ähnliche hämodynamische Eigenschaften auf und zeigen ebenfalls eine deutlich niedrigere Gefahr einer Reinfektion, wie zum Beispiel mechanische oder gerüsttragende Bioprothesen („stented“) (58,59,61). In Fällen einer schweren Aortenklappenendokarditis mit Destruktion der Aortenwurzel durch zirkuläre Abszeßbildung bis zur aortoventrikulären Dehiszenz bleibt in unserer Klinik jedoch weiterhin der allogene Aortenklappenersatz die Operation der Wahl, insbesondere der totale Aortenwurzelersatz (siehe auch 3.3.2.). Die prinzipiellen Indikationen zur aortenklappenersetzenden Operation durch einen Aortenklappenallograft sind also:

- 1) der septische Schock,
- 2) ein persistierendes septisches Geschehen unter Antibiotikatherapie,
- 3) die schwere Aortenklappeninsuffizienz \geq III. Grades,
- 4) ein fortschreitendes myokardiales Versagen und schließlich
- 5) Persistierende septische Embolisierungen (36).

O'Brien (10) beschrieb die generelle Entwicklung der Implantationstechnik bis hin zum ausschließlichen Aortenwurzelersatz bereits 1995 und wies auf die Rolle des Größenverhältnisses zwischen innerem nativem Klappenring und Allograft-Innendurchmesser hin. In den frühen 70er bis 80er Jahren wurden demnach viele Allografts implantiert, die sich im Verhältnis zum nativen Klappeninnendiameter bis zu 4 mm kleiner im Anulus darstellten, wodurch frühe Klappeninsuffizienzen förmlich provoziert wurden (10,37). Dieser Fehler wurde durch langsames Angleichen der Anulus-Größenverhältnisse beseitigt und sogar weiterentwickelt, indem man zuerst intraaortale Zylinder implantierte, bevor man dann zum totalen Aortenwurzelersatz überging, bei dem die Größengleichheit beider Anuli nicht mehr die dominierende Rolle spielen sollte (30). Auch die Erfahrung und das chirurgische Können der Operateure spielt bei der technisch anspruchsvollen Allograftimplantation eine dominierende Rolle (13,19,54). Den Erfahrungszuwachs, den Chirurgen im Laufe der Jahre durch die Anwendung allogener Aortenklappen gewannen („learning oder experience curve“), sollte diese Studie durch einen Vergleich zweier Implantationszeiträume (1987-1995 und 1996-2003) in Bezug auf die Freiheit von Reoperationen (für alle Gründe) verdeutlichen. Dabei stellte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,032$) zwischen beiden Gruppen heraus. So zeigten Patienten, die im Zeitraum 1987-1995 operiert wurden, eine signifikant höhere Freiheit von Reoperationen (für alle Gründe) als diejenigen Patienten, die im nachfolgenden Zeitraum operiert wurden. Die Erklärung dafür findet sich im klinischen Zustand der Patienten präoperativ. Im Zeitraum 1996-2003 war der Anteil der Patienten, welche schon präoperativ ein schweres septisches Kreislaufversagen mit Katecholaminpflichtigkeit und Beatmungspflichtigkeit zeigten, deutlich höher.

8.2 Mortalität

Wir konnten zeigen, dass die Frühmortalität bei allen untersuchten Patienten, die bei florider Aortenklappenendokarditis eine allogene Aortenklappe implantiert bekamen, bei 21,2% lag und damit deutlich niedriger anzusiedeln ist als vergleichbare Ergebnisse bei mechanischen

oder biologischen Prothesen (28,32,56-59). So berichten Ivert et al. 1984 noch von einer Frühmortalitätsrate (≤ 30 Tage postoperativ) von 60-90% bei der besonders schweren Prothesenendokarditis (25).

In unserer Untersuchung betrug die Gesamt-Frühmortalität bei Prothesenendokarditis über einen Betrachtungszeitraum von 17 Jahren 22,5%. Diese ist im aktuellen Vergleich (24,48) als erhöht einzustufen und liegt begründet im deutlich reduzierten klinischen Zustand der Patienten präoperativ. 53,9% der Patienten erschienen im klinischen Zustand NYHA III und 39,3% im Zustand NYHA IV. Patienten im klinischen Zustand NYHA IV imponierten präoperativ durch Beatmungspflichtigkeit, Katecholamin-pflichtigkeit bei peripherem septischen Kreislaufversagen und schwere septische Multiorgan-Dysfunktionssyndrome. Als direkte Todesursachen fanden wir deshalb bei Frühverstorbenen mit Prothesenendokarditis ein myokardiales Versagen (n=19, 21,3%) oder eine Persistenz der Infektion mit einem septischen peripheren Kreislaufversagen und septischem Multiorganversagen (n=7, 7,9%). Als Risikofaktoren bzw. indirekte Ursachen, welche die Mortalitätsrate im frühen wie auch späten postoperativen Verlauf entscheidend beeinflussen, müssen sämtliche Nebenerkrankungen bewertet werden (siehe Tabelle 2).

In unseren Untersuchungen war das Vorhandensein eines Anulusabszesses kein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Frühmortalität bei den Patienten (p=0,87). Möglicherweise liegt dies in der guten Ausheilung der Anulusabszesse bei Verwendung von Allografts begründet, denn durch das radikale Exzidieren und Debridieren von Abszeßhöhlen und den operativen Verschluß der Defekte durch den Allograft kann auf das erneute Einbringen prothetischen Materials wie durch mechanische oder auch biologische Klappenprothesen verzichtet werden. Anuläre Aortenwurzelabszesse traten in unserer Studie bei 50,3% der Patienten mit Prothesenendokarditis auf. Davon entfielen 60,5% auf mechanische Prothesen und 39,5% auf biologische Prothesen.

8.3 Reoperationen

In unserer Univarianzanalyse zeigten wir, dass sich keiner der von uns untersuchten Faktoren hinsichtlich seiner Bedeutung auf die Frühmortalität als evident erwies. Lediglich ein Signifikanzniveau von p=0,05 beim Faktor Reoperation wies darauf hin, dass hierbei genauer untersucht werden musste, inwiefern Faktoren eine Rolle spielen, die zur Reoperationspflichtigkeit und einer höheren Frühmortalität führen könnten. Wir untersuchten deshalb in einer weiteren Univarianzanalyse voneinander unabhängige Faktoren, die maßgeblich einen Einfluß auf das Reoperationsrisiko hatten. Dabei zeigte sich, dass eine

persistierende oder Re-Infektion ($p=0,0001$) und ein zu klein („undersized“) dimensionierter Allograft ($p=0,001$) das Risiko einer klappenbedingten Reoperation signifikant erhöhen. Das führt zu der Schlußfolgerung, dass ein „undersizing“ eines Allografts bei notfallmäßigen Operationen, wenn kein geeigneter Allograft in der erforderlichen Größe vorliegt, zu vermeiden ist. In diesem Falle sollte eher die Verwendung einer gerüstfreien Bioprothese („stentless“) bevorzugt werden (34,36).

Yankah (37) und O'Brien (54) wiesen in ihren Arbeiten auf die bedeutende Rolle des Verhältnisses von nativem Anulusinnendiameter und dem Allograftinnendiameter für die Haltbarkeit des implantierten Allografts hin. Demnach zeigen insbesondere Allografts, die im Verhältnis zum nativen Klappenring als zu klein bemessen sind (Differenz ≥ 2 mm), eine hohe Tendenz, eine Frühinsuffizienz zu entwickeln und führen damit zu einem erhöhten Risiko einer frühzeitigen Reoperation. Dies trat immer dann auf, wenn die Allograftklappe in subkoronarer Position implantiert wurde. Bei Patienten mit einem Aortenwurzelersatz und einem solchen Mißverhältnis zwischen den Anuli war dies nicht zu beobachten.

4 Patienten wurden nach durchschnittlich $2,98 \pm 0,99$ (1,8-4,2) Jahren wegen einer isolierten strukturellen Allograftalteration (SVD, Allograftdegeneration) reoperiert. Eine Reinfektion oder operationstechnische Ursachen konnten dabei ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl ($n=4$) konnten weder die verwendete Implantationstechnik noch die Größendifferenzen der verwendeten Allografts signifikant für die Reoperationspflichtigkeit verantwortlich gemacht werden. Bei allen Patienten zeigten sich intraoperativ ausgeprägte Schrumpfung an den Klappensegeln des Allografts, welche auf abgelaufene immunologische Prozesse hinweisen und die eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz \geq III.Grades zur Folge hatten.

Weitere 7 Patienten zeigten intraoperativ bei Reoperationen, welche primär aus nicht-strukturell bedingten Gründen notwendig wurden, ebenfalls Zeichen einer degenerativen strukturellen Klappenalteration (siehe S.16).

8.4 Reinfektionen

In unserer Univarianzanalyse konnten wir außerdem verdeutlichen, dass die beiden verwendeten Implantationstechniken FSCI und ARR im Beobachtungszeitraum keinen signifikanten Unterschied sowohl im Überleben der Patienten als auch hinsichtlich der Gefahr einer erhöhten Reinfektion zeigten. Wesentliche Gründe für das Auftreten einer Reinfektion sind ein unzureichendes Debridement nekrotischer Strukturen, eine unzureichende lokale intraoperative Desinfektion, das Einbringen prothetischen Fremdmaterials oder eine

Immunschwäche der Patienten. Die aktualisierte Freiheit von Reinfektion lag in unserer Untersuchung bei $91,6 \pm 2,4\%$ innerhalb eines Follow-up-Zeitraums von 17 Jahren. Dabei beschränkte sich das Auftreten einer Reinfektion ausschließlich auf Patienten, bei denen vor Allograftimplantation ein anulärer Abszeß vorhanden war ($n=12$). Dagegen zeigen Patienten mit mechanischen oder biologischen (tierischen) Prothesen Rezidivraten von bis zu 24% (44,56). Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der aktualisierten Freiheit von Reinfektion, jedoch ohne Bezug auf das Vorhandensein eines Anulusabszesses, fanden sich in den Studien von Lytle 2002 (96% nach 10 Jahren), Sabik 2002 (95% nach 10 Jahren) und Dossche (96,5% nach >5 Jahren) (45,46,67). Darüber hinaus wurde insbesondere bei kleineren Patientenzahlen und zeitlich kürzeren Verlaufsbeobachtungen (<5 Jahren) sogar von einer 100%igen Freiheit von Reinfektion berichtet (66,49,33). Diese Ergebnisse unterstreichen die hervorragende Widerstandsfähigkeit von Allografts gegenüber Reinfektionen und ihre dominierende Rolle als Klappenersatz der Wahl bei nativer und Prothesenendokarditis, insbesondere bei Vorhandensein eines anulären Abszesses. Wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen hat die Allograftklappe deshalb deutliche Vorteile gegenüber prothetischen Herzklappen. Das Infektionsrisiko einer tierischen (xenoprothetischen) Herzklappe ist in den ersten Monaten nach Klappenersatz am höchsten und nähert sich danach in einem Zeitraum von 6 Monaten einem konstanten Risiko-Level an (25). Im Gegensatz dazu ist beim Allograftklappenersatz das Infektionsrisiko vom Operationszeitpunkt an auf einem konstant niedrigen Risikolevel ohne frühzeitig erhöhte Infektionsgefahr (26). Dies mag darin begründet sein, dass ein Allograft keinen Gewebstoff-Klappenring besitzt. Da das Risiko einer Infektion der prothetischen Klappe um das 5fache erhöht ist (25), wenn bei Vorliegen einer Endokarditis operiert wird, ist der Allograft-Aortenklappenersatz nach den vorliegenden klinischen Ergebnissen die Methode der Wahl. Die Prinzipien der chirurgischen Behandlung der Endokarditis beinhalten

1. die Entfernung der infizierten Aortenklappe,
2. die komplette Exzision nekrotischen Gewebes mit Debridement vorhandener Abszeßhöhlen,
3. anschließen die lokale Desinfektion und
4. der Ausschluß des infizierten Gewebes aus der Blutstrombahn.

Auch der Zeitpunkt und die Dauer der perioperativen antibiotischen Therapie zeigen große Bedeutung. So konnten Petrou et.al. (24) in ihrer Untersuchung nachweisen, dass Reoperationen bei Prothesenendokarditis immer dann deutlich bessere postoperative Ergebnisse zeigten, wenn sie frühzeitig, d.h. noch in der präoperativen Phase der

antibiotischen Therapie, durchgeführt wurden und zwar noch bevor es zu einer deutlichen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion oder zu einer Zunahme und Vergrößerung der anulären Abszeßhöhlen gekommen war. Den Einfluß der präoperativen linksventrikulären Funktion beschrieben 1999 auch Hasnat et al. (70). In einer Multivarianzanalyse konnten sie bei der Untersuchung des Überlebens nach Aortenklappen-Reoperation mit einem Allograft zeigen, dass eine frühzeitige Operation deutlich bessere postoperative Ergebnisse zeigt. Petrou zeigte wiederum bei seinen Patienten, dass sich weder der Zeitpunkt des Beginns einer Endokarditis nach Aortenklappenersatz, noch die Keimart und die Art der infizierten Aortenklappenprothese (mechanisch oder biologisch) oder das Vorhandensein von Abszeßhöhlen auf die Frühmortalität der Patienten auswirkten (24).

Tritt eine Prothesenendokarditis bei einem implantierten Homograft auf, so beschränkt sich diese zumeist auf den Befall der Prothesen-Klappensegel, wobei sich bei mechanischen oder auch biologischen Klappenprothesen fast ausschließlich das Gewebe um den Prothesenanulus herum als betroffen zeigte (24). Dies zeigt sich begründet in der Herstellungsweise einer kryokonservierten Allograftklappe. Die Dekontamination mit einer speziellen antibiotischen Lösung (Tab.1) und das Lagern des Allografts in dieser Lösung für eine bestimmte Zeit und unter definierten Bedingungen führen zu einer Anreicherung der Antibiotika besonders im allogenen Anulus und bietet deshalb einen guten Schutz vor Reinfektion speziell in diesem Klappenbereich (35). Eine solche Anreicherung mit antimikrobiellen Substanzen im Gewebsring mechanischer oder biologischer Klappenprothesen ist in dieser Art und Weise nicht vorhanden. Möglicherweise läßt sich zukünftig das Entstehen frühzeitiger Prothesenendokarditiden nach Implantation mechanischer oder biologischer Herzklappen durch eine Anreicherung antimikrobieller Substanzen in Bereichen des Prothesenringes deutlich reduzieren.

8.5 Mikrobiologie

In unseren Betrachtungen zeigte sich *Staphylococcus aureus* als der häufigste kulturell nachgewiesene Keim (n=43, 21,2%). Demgegenüber spielten in unseren Betrachtungen mykotische Infektionen wie durch *Candida albicans* eine unbedeutende Rolle bei der Infektgenese (n=1) und zeigte sich als einmaliger kultureller Nachweis bei einem Patienten mit Früh-Prothesenendokarditis nach biologischem Aortenklappenersatz. Andere Literaturstellen zeigen *Candida albicans* mit einem Anteil von bis zu 10% aller Prothesenendokarditiden (24).

Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken zeichnen sich durch ein hohes Vermögen aus, Anulusabszesse auszubilden. 81,4% aller Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (n=35), 70% aller Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* (n=14), 40% aller Infektionen mit *Streptococcus viridans* (n=8) und 85,2% aller Infektionen mit *Enterococcus faecalis* (n=23) waren in unserer Untersuchung mit der Ausbildung eines anulären Abszesses vergesellschaftet. Dabei zeigten sich in der Art der Aortenklappenendokarditis (nativ oder prothetisch), in der Art des infizierten prothetischen Aortenklappenersatzes (mechanisch oder biologisch) oder im Einfluß auf die Mortalität der Patienten keine Unterschiede zwischen den Keimgruppen.

Alle Patienten (n=7), welche innerhalb von 60 Tagen nach Allograftimplantation wegen persistierender Aortenklappenendokarditis reoperiert werden mussten, zeigten entweder persistierende Abszeßhöhlen (n=3) oder persistierende bzw. rezidivierend auftretende Septikämien (n=4) mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz (AI>III.Grades). Somit stellt sich das radikale Debridement bestehender Abszeßhöhlen als zwingende Notwendigkeit für die chirurgische Sanierung der Aortenklappenendokarditis dar.

9 Zusammenfassung

Die klinische Transplantation von allogenen Aortenklappen wurde vor ca. 40 Jahren eingeführt. Damit zeigten sich langfristig gute, physiologisch und hämodynamisch überlegene Ergebnisse.

Die fortgeschrittene Aortenklappenendokarditis mit Anulusabszess und Destruktion der Aortenwurzel stellt ein besonders schwieriges chirurgisches Problem dar.

Bei der chirurgischen Behandlung der Aortenklappenendokarditis mit Wurzelabszeß sind die adäquate Exzision des nekrotischen Gewebes und die lokale Desinfektion entscheidend.

Der konventionelle Klappenersatz (mechanisch/biologisch) birgt bei entsprechender Exposition die Gefahr der Protheseninfektion und eine Persistenz bzw. Progression einer Anulusdestruktion.

Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis und Patienten mit Kontraindikationen für Antikoagulation stellen die geeignete Patientenklientel für eine Allograft-implantation dar.

Zur Gewinnung von allogenen Aortenklappen stehen drei Quellen zur Verfügung: 1. Organspender, die als Herzspender nicht geeignet sind, 2. sämtliche bei der Herztransplantation explantierte Empfängerherzen und 3. Herzen Verstorbener nach Thoraxtrauma (z.B. Herzkontusion), Hirnmassenblutung sowie nach neurochirurgischer Operation.

Das Spenderherz wird sofort nach der Entnahme auf 4°C gekühlt, in 90% der Fälle innerhalb von 4 Stunden und in weiteren 10% innerhalb von 24 Stunden präpariert. Die Präparation der Allograftklappe erfolgt in 4°C kalter Ringerlösung.

Bei den betrachteten Patienten (n=203) wurden die folgenden langfristigen Resultate bei florider Aortenklappenendokarditis erzielt:

Bei 203 Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis, darunter 114 (56,2%) mit nativer und 89 (43,8%) mit Prothesenendokarditis wurden allogene Aortenklappen implantiert. Bei

107 (52,7%) Patienten erfolgte die Implantation in subkoronarer Technik und bei 96 (47,3%) weiteren Patienten als Aortenwurzelersatz.

Innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen postoperativ verstarben 43 (21,2%) Patienten. Die 30-Tage-Letalität bei Patienten mit nativer Endokarditis betrug 14,9% und bei den Patienten mit Prothesenendokarditis 29,2%.

Die allogenen Herzklappen stellten nur ein geringes Risiko für eine Rezidiv-Endokarditis dar: Im gesamten Beobachtungszeitraum nach Aortenklappenersatz mit allogenen Aortenklappen traten sogar bei Endokarditiden mit schweren Anulus-abszedierungen nur 12 Fälle (5,9%) von Rezidiv-Endokarditis auf.

Eine klappenbezogene postoperative Antikoagulationstherapie war bei keinem Patienten notwendig. Eine Klappenthrombose oder assoziierte Blutungskomplikationen wurden bislang nicht beobachtet.

Alle Patienten erhielten kryokonservierte Aortenklappen, welche unabhängig von der Blutgruppenkompatibilität implantiert wurden. Im Beobachtungszeitraum zeigten 4 (1,9%) implantierte Allograftklappen funktionell eine isolierte Degeneration mit struktureller Alteration.

Bei einer Aortenklappenendokarditis mit ausgedehnten Ringabszessen (>2/3 der Zirkumferenz) erhielten die Patienten einen Aortenwurzelersatz mit Reimplantation der Koronarostien. Dadurch wurden die Abszeßhöhle und entzündliches Gewebe aus dem Blutstrom ausgeschaltet.

Ein zerstörtes Septum aortico-mitrale (n=8, 5%) wurde durch das anhängende vordere Mitralklappensegel der Allograftklappe rekonstruiert, wodurch der Allograft in die normale anatomische Position implantiert werden konnte und die Abszeßhöhle aus dem Kreislauf eliminiert wurde.

Für die proximale Anastomose bei Endokarditis wurden einzelne Matratzennähte mit biologischem Material (in Glutaraldehyd fixiertem Pferde- oder Kälberperikard oder Eigenperikard) als Widerlager hergestellt.

Die nicht-strukturelle Allograftdysfunktion ($p=0,045$) und die Persistierende/ Reinfektion ($p=0,0001$) waren in der FSCI-Gruppe die signifikant häufigeren Ursachen für Reoperationen als in der ARR-Gruppe.

Patienten, welche bei Vorliegen eines Anulusabszesses einen Allograft in Aortenposition durch totalen Aortenwurzelersatz (ARR) implantiert bekamen, zeigten eine signifikant höhere Freiheit von Reoperation (Klappenexplantation) als Patienten, die einen Allograft durch subkoronare Implantation (FSCI) erhielten ($p=0,022$).

Patienten mit implantierten Allografts, welche im Vergleich zum nativen Klappeninnendurchmesser als zu klein bemessen sind („undersized“), zeigten bei nativer Aortenklappenendokarditis ein signifikant höheres Risiko für Reoperationen als Patienten mit Allografts, die im Größenvergleich passend sind ($p=0,0098$).

Patienten mit implantierten Allografts, welche im Vergleich zum nativen Klappeninnendurchmesser als zu klein bemessen sind („undersized“), zeigten bei Prothesenendokarditis ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für Reoperationen als Patienten mit Allografts, die im Größenvergleich passend sind ($p=0,0087$).

Patienten, die im Implantationszeitraum 1987-1995 operiert wurden, zeigten eine signifikant höhere Freiheit von Reoperation (für alle Gründe), als Patienten, welche im Zeitraum 1996-2003 operiert wurden ($p=0,032$).

Der allogene Aortenklappenersatz bleibt bei fortgeschrittener florider Aortenklappenendokarditis nicht nur die chirurgische Methode der Wahl, sondern ist als rettende operative Maßnahme („**rescue-Operation**“) zu verstehen (siehe S.18,29).

Biologische Klappenprothesen ohne künstlichen Gewebsring („stentless valves“) stellen bei eingeschränkter Verfügbarkeit an allogenen Aortenklappen und bei ähnlichen hämodynamischen Eigenschaften eine gute Alternative dar.

Literaturverzeichnis

1. Ross DN (1963) Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 2: 487
2. Barratt-Boyes BG (1964) Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax* 19: 131-50
3. Ross DN (1995) Evolution of the homograft valve. *Ann Thorac Surg* 59: 565-7
4. Capps SB, Elkins RC, Fronk DM (2000) Body surface area as a predictor of aortic and pulmonary valve diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119(5): 975-82
5. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R (2000) Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess – 11 year results. *Eur Heart J* 21(6):490-7
6. Angell WW, Oury JH, Lamberti JJ, Koziol J (1989) Durability of the viable aortic allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98: 48-56
7. Yankah AC, Müller-Hermelink HK, Müller-Buchholtz W, Bernhard A. (1989) Antigenität allogener Herzklappen. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 6(Suppl.1): 41-47
8. Yankah AC, Wottge HU, Müller-Hermelink HK, Feller AC, Lange P, Wessel U, Dreyer H, Bernhard A, Müller-Buchholtz W (1987) Transplantation of aortic and pulmonary allografts, enhanced viability of endothelial cells by cryopreservation, importance of histocompatibility. *J Card Surg* 2(1 Suppl.): 209-20
9. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, Tesar PJ, Cochrane AD, Mau TK, Gall KL, Smith SE (1995) Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 60(2 Suppl):65-70
10. O'Brien MF (1995) Allograft aortic root replacement: standardization and simplification of technique. *Ann Thorac Surg* 60: 92-4
11. O'Brien MF, Finney RS, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, Tesar PJ, Cochrane AD, Gall KL, Smith SE (1995) Root replacement for all allograft aortic valves: preferred technique or too radical? *Ann Thorac Surg* 60:S87-91
12. Rubay JE, Raphael D, Sluysmans T, Vanoverschelde J-LJ, Robert A, Schoevaerds J-C, Marchandise B, Dion RA (1995) Aortic valve replacement with allograft/autograft: subcoronary versus intraluminal cylinder or root. *Ann Thorac Surg* 60: S78-82
13. Yankah AC, Weng Y, Hofmeister J, Alexi-Meskishvili V, Siniawski H, Lange PE, Hetzer R (1996) Freehand subcoronary aortic valve and aortic root replacement with cryopreserved homografts. Intermediate term results. *J Heart Valve Dis* 5: 498-504
14. Dearani JA, Orszulak TA, Daly RC, Phillips MR, Miller FA, Danielson GK, Schaff HV (1996) Comparison of techniques for implantation of aortic valve allografts. *Ann Thorac Surg* 62: 1069-75
15. Schoen FJ, Mitchell RN, Jonas RA (1995) Pathological considerations in cryopreserved allograft heart valves. *J Heart Valve Dis* 4 (Suppl.I): 72-5

16. Yacoub M, Rasmi NR, Sundt TM, Lund O, Boyland E, Radley-Smith R, Khaghani A, Mitchell A. Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(1): 186-93; discussion 193-4
17. Doty JR, Salazar JD, Liddicoat JR, Flores JH, Doty DB (1998) Aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115(2): 371-9, discussion 379-80
18. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF (1995) The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(6):1708-20; discussion 1720-4
19. Barratt-Boyes BG (1994) Aortic allograft valve implantation: freehand or root replacement? *J Card Surg* 9(2Suppl):196-7
20. Gall KL, Smith SE, Willmette CA, O'Brien MF (1989) Allograft heart valve viability and valve-processing variables. *Ann Thorac Surg* 65:1032-8
21. Yankah AC, Klose H, Petzina R, Musci M, Siniawski H, Hetzer R (2002) Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 21(2):260-7
22. Devereux RB, Reichek N (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613-9
23. Unger F, Rainer WG, Horstkotte D, Ghosh P, Rutishauser W, Braunwald E, Duran C, Olin C, Cooley DA, Bodor E, Reichart B, Schistek R, von Oppel U, Ade W, Wada J (2000) Standards and concept in valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 48:175-182
24. Petrou M, Wong K, Albertucci M, Brecker SJ, Yacoub MH (1994) Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation* 90(part 2):II-198-II-204
25. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA (1984) Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 69(2):223-32
26. Kirklin JK, Kirklin JW, Pacifico AD (1988) Aortic valve endocarditis with aortic root abscess cavity: surgical treatment with aortic valve homograft. *Ann Thorac Surg* 45(6):674-7
27. Yankah AC, Hetzer R (1989) Valve selection and choice in surgery of endocarditis. *J Card Surg* 4(4):324-30
28. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH (1999) Opening and closing characteristics of the aortic valve after different type of valve-preserving surgery. *Circulation* 100:2153-2160
29. Willems TP, Takkenberg JJM, Steyerberg EW, Kleyburg-Linkers VE, Roelandt JRTC, Bos E, van Herwerden LA (2001) Human tissue valves in aortic position. Determinants of reoperation and valve regurgitation. *Circulation* 103:1515-1521
30. Prager RL, Fischer CR, Kong B, Byrne JP, Jones DJ, Hance ML, Gago O (1997) The aortic homograft: Evolution of indications, techniques and results in 107 patients. *Ann Thorac Surg* 64:659-64

31. Yankah AC (2002) Forty years of homograft surgery. Editorial. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 10(2):97-100
32. Palka P, Harrocks S, Lange A, Burstow DJ, O'Brien MF (2002) Primary aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft. An echocardiographic follow-up study of 570 patients. *Circulation* 105:61-66
33. Pagano D, Allen SM, Bonser RS (1994) Homograft aortic valve and root replacement for severe destructive native or prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:173-176
34. Kappetein AP, Braun J, Baur LH, Prat A, Peels K, Hazekamp MG, Schoof PH, Huysmans HA (2001) Outcome and follow-up of aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 71:601-8
35. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, Kirklin JW, Blackstone E (1992) Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:130-9
36. Siniawski H, Lehmkuhl H, Weng Y, Pasic M, Yankah AC, Hofmann M, Behnke I, Hetzer R (2003) Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg* 75:803-8
37. Yankah AC, Klose H, Musci M, Siniawski H, Hetzer R. (2001) Geometric mismatch between homograft (allograft) and native aortic root: a 14-year clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 20(4):835-41
38. Willems TP, van Herwerden LA, Taams MA, Kleyburg-Linker VE, Roelandt J, Bos E (1998) Aortic allograft implantation techniques: pathomorphology and regurgitant jet patterns by doppler echocardiographic studies. *Ann Thorac Surg* 66:412-6
39. Takkenberg JJ, van Herwerden LA, Eijkemans MJ, Bekkers JA, Bogers AJ (2002) Evolution of allograft aortic valve replacement over 13 years: results of 275 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 21(4):683-91
40. Daly RC, Orszulak TA, Schaff HV, McGovern E, Wallace RB (1991) Long-term results of aortic valve replacement with nonviable homografts. *Circulation* 84(5 Suppl):III81-8
41. Gulbins H, Kilian E, Roth S, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B (2002) Is there an advantage in using homografts in patients with acute infective endocarditis of the aortic valve? *J Heart Valve D* 11:492-497
42. Albertucci M, Wong K, Petrou M, Mitchell A, Somerville J, Theodoropoulos S, Yacoub M (1994) The use of unstented homograft valves for aortic valve reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:152-61
43. Kirklin JK, Smith D, Novick W, Naftel DC, Kirklin JW, Pacifico AD, Nanda NC, Helmcke FR, Bourge RC (1993) Long-term function of cryopreserved aortic homografts. A ten-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:154-66
44. Vogt PR, Brunner-LaRocca HP (2001) Langzeitresultate der chirurgischen Behandlung der akuten Aortenklappenendokarditis. *Z Kardiol* 90 Suppl 6:VI/27-34
45. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AGM, Pettersson GB, Cosgrove DM (2002) Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 74:650-9

46. Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM (2002) Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 74:1754-7
47. Takkenberg JJM, Eijkemans MJC, Van Herwerden LA, Steyerberg EW, Lane MM, Elkins RC, Habbema DF, Bogers AJJC (2003) Prognosis after aortic allograft replacement with cryopreserved allografts in adults. *Ann Thorac Surg* 75:1482-9
48. Lee R, Moon MR (2002) Homograft valve repair for recurrent prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:725-7
49. Leyh RG, Knobloch K, Hagl C, Ruhparwar A, Fischer S, Kofidis T, Haverich A (2003) Replacement of the aortic root for acute prosthetic valve endocarditis: Prosthetic composite versus aortic allograft root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1416-20
50. Koolbergen DR, Hazekamp MG, De Heer E, Bruggemans EF, Huysmans HA, Dion RAE, Bruijn JA (2002) The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: An analysis of forty explanted homograft valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:689-97
51. Sadowski J, Kapelak B, Bartus K, Podolec P, Rudzinski P, Myrdko T, Wierzbicki K, Dziatkowiak A (2003) Reoperation after fresh homograft replacement: 23 years experience with 655 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 23: 996-1001
52. Gulbins H, Kreuzer E, Uhlig A, Reichart B (2001) Homografts in patients with combined disease of the aortic valve and the ascending aorta: An alternative to the classical Bentall procedure. *J Heart Valve Dis* 10: 650-655
53. Byrne JG, Karavas AN, Aklog L, Adams DH, Cheung AC, Cohn LH, Aranki SF (2001) Aortic valve reoperation after homograft or autograft replacement. *J Heart Valve Dis* 10: 451-457
54. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, Tesar PJ, Stephens F (2001) The homograft aortic valve: A 29-year, 99,3% follow up of 1022 valve replacements. *J Heart Valve Dis* 10:334-345
55. Gall K, Smith S, Willmette C, Wong M, O'Brien M (1995) Allograft heart valve sterilization: A six-year in-depth analysis of a twenty-five-year experience with low-dose antibiotics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:680-7
56. Langley SM, Alexiou C, Stafford HM, Dalrymple-Hay MJR, Haw MP, Livesey SA, Monro JL (2000) Aortic valve replacement for endocarditis: Determinants of early and late outcome. *J Heart Valve Dis* 9:697-704
57. Moon MR, Miller DC, Moore KA, Oyer PE, Mitchell RS, Robbins RC, Stinson EB, Shumway NE, Reitz BA (2001) Treatment of endocarditis with valve replacement: The question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg* 71:1164-71
58. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, O'Brien MF (1992) Aortic valve infection: Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:511-20

59. McGiffin DC, O'Brien MF, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, Early L, Kear L (1993) An analysis of risk factors for death and mode-specific death after aortic valve replacement with allograft, xenograft, and mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:895-911
60. McCarthy JF, Subbareddy K, Dervan PA, Wood AE (1996) Is the use of pulmonary valve allograft justified as an aortic valve substitute? *Eur J Cardio-thorac Surg* 10:105-109
61. Bauernschmitt R, Vahl CF, Lange R, Jakob H, Hagl S (1996) Surgical treatment of acute endocarditis of the aortic valve with paravalvular abscess: considerations justifying the use of mechanical replacement devices. *Eur J Cardio-thorac Surg* 10:741-747
62. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC (2000) Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 70:1219-23
63. Naegele H, Bohlmann M, Döring V, Kalmar P, Rödiger W (2000) Results of aortic valve replacement with pulmonary and aortic homografts. *J Heart Valve Dis* 9:215-221
64. Aklog L, Carr-White GS, Birks EJ, Yacoub MH (2000) Pulmonary autograft versus aortic homograft for aortic valve replacement: Interim results from a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis* 9:176-189
65. Vogt PR, Von Segesser LK, Jenni R, Niederhäuser U, Genoni M, Künzli A, Schneider J, Turina MI (1997) Emergency surgery for acute infective aortic valve endocarditis: performance of cryopreserved homografts and mode of failure. *Eur J Cardio-thorac Surg* 11:53-61
66. Dearani JA, Orszulak TA, Schaff HV, Daly RC, Anderson BJ, Danielson GK (1997) Results of allograft aortic valve replacement for complex endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:285-91
67. Dossche KM, Defauw JJ, Ernst SM, Craenen TW, De Jongh BM, Brutel de la Riviere A (1997) Allograft aortic root replacement in prosthetic aortic valve endocarditis: A review of 32 patients. *Ann Thorac Surg* 63:1644-9
68. Riberi A, Caus T, Mesana T, Goudard A, Mouly A, Habib A, Monties JR (1997) Aortic valve or root replacement with cryopreserved homograft for active infectious endocarditis. *Cardiovascular Surg* 5(6):579-583
69. Goffin YA, Van Hoeck, Jashari R, Soots G, Kalmar P (2000) Banking of cryopreserved heart valves in Europe: assessment of a 10-year operation in the European Homograft Bank (EHB). *J Heart Valve Dis* 9(2):207-14
70. Hasnat K, Birks EJ, Liddicoat J, Hon JK, Edwards S, Glennon S, Yacoub MH (1999) Patient outcome and valve performance following a second aortic valve homograft replacement. *Circulation* 100(19 Suppl):II42-7
71. Balch CM, Karp RB (1975) Blood group compatibility and aortic valve allotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70(2):256-9

Anhang

Tabelle 29 Vergleich der Literaturergebnisse nach allogenen Aortenklappenersatz (1991-2003)

(Arbeiten, die sich ausschließlich auf Patienten mit florider Aortenklappenendokarditis beziehen, sind hervorgehoben.)

Autor/Jahr	Pat.-zahl	Mittl. Beobachtungszeitraum in Jahren (min-max)	Frühletalität (≤ 30 Tage) In %	Spätletalität (>30 Tage) in %	Freiheit von Endokarditis (ReOP) in %	Freiheit von SVD (ReOP) in %	Freiheit von Thrombose und Blutung in %	Gesamtfreiheit von Reoperation in %
Agnihotri 1995 (18)	571	(-21)	-	-	97	-	-	-
Aklog 2000 (64)	85	2,8 (0-5,1)	3,5	4,7 (nach 4 J.)	100	87,7 (nach 4 J.)	-	87,7 (nach 4 J.)
Albertucci 1994 (42)	177	(-23)	5,1	8 (nach 5 J.) 29 (nach 10 J.) 48 (nach 15 J.)	88 (nach 15 J.)	94 (nach 5 J.) 70 (nach 10 J.) 45 (nach 15 J.)	97,7 (nach 10 J.)	70 (nach 10 J.)
Daly 1991(40)	250	11,4 (-20)	6	15 (nach 5 J.) 34 (nach 10 J.) 47 (nach 15 J.) 62 (nach 20 J.)	-	-	99,2	78 (nach 5 J.) 38 (nach 10 J.) 15 (nach 15 J.) 5 (nach 20 J.)
Dearani 1997 (66)	36	2,6\pm2,8	13,8	19,4 (nach 5 J.)	100	-	-	8\pm5,6 (=kumulatives Risiko für Reoperation nach 5 J.)
Dossche 1997 (67)	32	3,1\pm1,9 (0,3-6,8)	9,4	12,7 (nach 5 J.)	96,5 (nach 5 J.)	-	-	-
Gulbins 2001 (52)	30	4 (0,5-7)	0	0	100 (nach 4 J.)	100 (nach 4 J.)	100 (nach 4 J.)	-
Gulbins 2002 (41)	43	5,0\pm1,2	11,5	-	94	97,7	97,7	-
Hasnat 1999 (70)	144	6,5 \pm 5 (1-20)	3,4	14,6 (nach 10 J.)	94,5 (nach 10 J.)	80 (nach 10 J.)	99,3 (nach 10 J.)	82 (nach 10 J.)

Autor/Jahr	Pat.-zahl	Mittl. Beobachtungszeitraum in Jahren (min-max)	Frühletalität (<30 Tage) In %	Spätletalität (>30 Tage) in %	Freiheit von Endokarditis (ReOP) in %	Freiheit von SVD (ReOP) in %	Freiheit von Thrombose und Blutung in %	Gesamtfreiheit von Reoperation in %
Kirklin 1993 (43)	178	(-10)	8	15 (nach 8 J.)	-	85 (nach 8 J.)	99,4 (nach 8 J.)	77 (nach 8 J.)
Knosalla 2000 (5)	47	(3-12)	8,5	10,7 (nach 1 J.) 17,9 (nach 11J.)	83,3 (nach 1 J.) 72 (nach 11 J.)	97,9 (nach 11 J.)	100	91,5 (nach 11 J.)
Leyh 2004 (49)	16	1,75 (0-4)	18,5	19 (nach 1/5 J.)	100 (nach 4 J.)	-	-	100 (nach 4 J.)
Lytle 2002 (46)	27	3,9±3,0 (-11,3)	3,7	8 (nach 1 J.) 12 (nach 2 J.) 30 (nach 5 J.) 44 (nach 10 J.)	96 (nach 10 J.)	-	-	96 (nach 10 J.)
Moon 2001 (57)	20	-	30±10	40±12 (nach 10/20 J.)	-	-	-	-
Naegele 2000 (63)	41	-	4,9	-	100	100	-	100
O'Brien 1995 (9)	680	(-9)	2,8±1	38 (nach 15 J.)	94±2 (nach 15 J.)	75±5 (nach 15 J.)	-	69±5 (nach 15 J.)
O'Brien 2001 (54)	1022	(-29)	3	18,9 (nach 29 J.)	96,5 (nach 29 J.)	93-97 (nach 10 J.) ³	92±3 (nach 15 J.) ¹ 83±5 (nach 20 J.) ¹ 75±8 (nach 15 J.) ²	50 (nach 20 J.)
Pagano 1994 (33)	10	1,1 (0,1-1,8)	10	10	100 (nach 1,5 J.)	100 (nach 1,5 J.)	90	90
Riberi 1997 (68)	24	2,2 (0,2-4,3)	4,1	16,6 (nach 4 J.)	95,7 (nach 4 J.)	100	-	100
Sabik 2002 (45)	103	4,3±2,9 (-12,6)	3,9	10 (nach 1 J.) 14 (nach 2 J.)	96 (nach 1 J.) 95 (nach	-	-	95 (nach 10 J.)

				27 (nach 5 J.) 44 (nach 10 J.)	2/5/10 J.)			
Autor/Jahr	Pat.-zahl	Mittl. Beobachtungszeitraum in Jahren (min-max)	Frühletalität (<30 Tage) In %	Spätletalität (>30 Tage) in %	Freiheit von Endokarditis (ReOP) in %	Freiheit von SVD (ReOP) in %	Freiheit von Thrombose und Blutung in %	Gesamtfreiheit von Reoperation in %
Sadowski 2003 (51)	655 („fresh“ allografts)	(-22)	3,8	9,3	97 (nach 5 J.) 93 (nach 10 J.) 91,5 (nach 15 J.) 89,3 (nach 20 J.)	83,1 (nach 20 J.)	-	94,1 (nach 5 J.) 87,9 (nach 10 J.) 76,6 (nach 15 J.) 49,6 (nach 20 J.)
Siniawski 2003 (36)	68	-	16 (<60 Tage)	-	96	-	100	-
Takkenberg 2002 (39)	275	(-14)	5,5	28 (nach 7 J.)	-	81 (nach 9 J.)	100	77 (nach 9 J.)
Takkenberg 2003 (47)	165	3,1 (0-12,8)	6	9,7	99,4	81 (nach 7 J.)	100 (nach 7 J.)	81 (nach 7 J.)
Vogt 1997 (65)	49	2,9±1,8 (0,2-7,5)	8,2	3 (nach 5 J.)	85±8 (nach 5 J.)	87±6 (nach 5 J.)	-	69±9 (nach 5 J.)
Vogt 2001 (44)	74	6,6±4 (3-28)	19	62 (nach 20 J.)	-	-	-	10 (nach 20 J.)

¹ Patienten mit Aortenklappen-Allograftersatz und zusätzlicher aortokoronarer Bypassoperation

² Patienten mit Aortenklappen-Allograftersatz und zusätzlichem Mitralklappenersatz

³ Patienten mit Aortenklappen-Allograftersatz **ohne** Patienten der Altersgruppe 0-20 Jahre. In dieser Altersgruppe (0-20 Jahre) fand sich eine Freiheit von Reoperation wegen struktureller Veränderungen von nur 47% nach 10 Jahren. Als Grund dafür wird die höhere Immunkompetenz der jungen Patienten angegeben.

Publikationen

1. Klose H, Hussmann J, Krukenberg A, Vaubel E (2003) Vielfältige Verwendungsmöglichkeit des gestielten Pectoralis-major-Lappens. Journal der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie e.V. 15(28):33-36
2. Yankah AC, Klose H, Musci M, Siniawski H, Hetzer R (2001) Geometric mismatch between homograft (allograft) and native aortic root: a 14-year clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg 20(4):835-41
3. Yankah AC, Klose H, Petzina R, Musci M, Siniawski H, Hetzer R (2002) Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 21(2):260-7
4. Musci M, Yankah AC, Klose H, Dandel M, Weng Y, Meyer R, Hetzer R (2004) Heart valve procedures in heart and renal transplant patients. Eingereicht 12/04 bei J Heart Valve Dis.
5. Yankah AC, Pasic M, Klose H, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R (2005) Surgical management of acute aortic valve endocarditis with a viable cryopreserved aortic homograft. Eingereicht 12/04 bei Ann Thorac Surg.
6. Klose H, Musci M, Weng Y, Siniawski H, Yankah AC, Hetzer R (2001) Surgery for right heart endocarditis. Posterpräsentation auf der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Leipzig, 18.-21. Februar 2001

Fragebogen zum Abschätzen der körperlichen Leistungsfähigkeit

Name:
Vorname:
geb.am:

Größe:
Gewicht:

1. Fühlen Sie sich ohne Einschränkungen oder Beschwerden körperlich voll belastbar?
2. Bei welchen Tätigkeiten des täglichen Lebens treten übermäßig Müdigkeit, Luftnot, Schwindel oder Herzrasen auf?
 - a) Treppensteigen mühelos / leicht / mittel / schwer
 - b) Staubsaugen mühelos / leicht / mittel / schwer
 - c) Wäscheaufhängen oder –tragen mühelos / leicht / mittel / schwer
 - d) Gartenarbeit, z.B. Umgraben mühelos / leicht / mittel / schwer
 - e) Einkauf, z.B. Taschetragen mühelos / leicht / mittel / schwer
3. Haben Sie diese Beschwerden in Ruhe?
(Müdigkeit, Luftnot, Schwindel, Herzrasen)
4. Sind Sie seit der Herzklappen-Operation schon einmal bewußtlos geworden oder hatten Schwindelgefühle? Wenn ja, wann?
5. Hatten Sie seit der Herzklappen-Operation schon einmal einen Schlaganfall?
Bemerkten Sie Gefühlsverluste oder Lähmungen an Armen und Beinen oder hatten Sie Sprach- oder Sehstörungen?
Wenn ja, wann?
6. Hatten Sie seit der Herzklappen-Operation schon einmal Fieber?
Wenn ja, wann und wie oft? Wurden Sie deswegen mit Antibiotika behandelt?
7. Haben Sie nach der Herzklappenoperation einen Herzinfarkt erlitten?
Wenn ja, wann?
8. Wurde bei Ihnen seit der Herzklappen-Operation jemals eine Herzklappen-Entzündung durch einen Arzt festgestellt?
Wenn ja, wann?
9. Wurde bei Ihnen seit der Herzklappen-Operation jemals eine Embolie durch einen Arzt festgestellt? Wenn ja, wann?
10. Welche anderen Beschwerden außer den oben genannten haben sie zurzeit?

Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. R. Hetzer (Direktor des Deutschen Herzzentrum Berlin) für die Bereitstellung des Themas und Herrn Prof. Dr. med. A. C. Yankah für die Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Dissertation danken.

Herrn Dr. med. Michele Musci danke ich für die Durchsicht des Manuskriptes.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Julia Stein für die statistische Bearbeitung der Daten und Frau Annette Gaußmann für die Grafikbearbeitung.

Danken möchte ich vor allem meinen Eltern, welche mich in jeder nur erdenklichen Weise unterstützen.

Frau Patricia Borrmann und Frau Katrin Engel danke ich herzlich für ihre persönliche Unterstützung und manch wertvollen Hinweis bei der Fertigstellung der Arbeit.

Berlin, Juni 2005

Lebenslauf

Name: Holger Klose
Wohnort: Stargarder Str.63, 10437 Berlin
Geburtsdatum: 15.Februar 1971
Geburtsort: Köthen, Sachsen-Anhalt
Eltern: Dr.med.Udo Gerhard Klose
Ingrid Hildegard Klose, geb.Kachler
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung:

Polytechnische Oberschule: „Friedrich Engels“ in Wittenberg, 1977-87
Erweiterte Oberschule: „Lucas Cranach“ in Wittenberg, 1987-89
Abitur: „Lucas Cranach“-Oberschule, Wittenberg,
Juni 1989

Berufsausbildung:

Studium der Humanmedizin
Universität Leipzig: 1991-1993
Freie Universität Berlin: 1993-1998
University of Tennessee,
Memphis, U.S.A. Projekt „Visualizing Optic Pathway Tumors“,
Januar 1998-März 1998, Dept. for Radiology/MRI

Berufstätigkeit:

Deutsches Herzzentrum Berlin,
Klinik für Herz-, Thorax- und
Gefäßchirurgie seit September 1989
Assistent bei plastisch-
chirurgischen Eingriffen seit März 2000

Berlin, Juni 2005

.....
Holger Klose

Eidestattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit laut der mir bekannten Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin von mir selbständig angefertigt und ausschließlich die angegebenen Hilfsmittel und Literaturquellen benutzt wurden. Die Arbeit wurde ohne Hilfe Dritter verfasst und stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ein Promotionsverfahren an anderer Stelle wurde von mir nicht beantragt.

.....

Holger Klose